

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Evrenzo 20 mg apvalkotās tabletes
Evrenzo 50 mg apvalkotās tabletes
Evrenzo 70 mg apvalkotās tabletes
Evrenzo 100 mg apvalkotās tabletes
Evrenzo 150 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Evrenzo 20 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg roksadustata (*roxadustatum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra 20 mg apvalkotā tablete satur 40,5 mg laktozes, 0,9 mg alūra sarkanā AC alumīnija lakas un 0,21 mg sojas lecitīna.

Evrenzo 50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg roksadustata (*roxadustatum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra 50 mg apvalkotā tablete satur 101,2 mg laktozes, 1,7 mg alūra sarkanā AC alumīnija lakas un 0,39 mg sojas lecitīna.

Evrenzo 70 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 70 mg roksadustata (*roxadustatum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra 70 mg apvalkotā tablete satur 141,6 mg laktozes, 2,1 mg alūra sarkanā AC alumīnija lakas un 0,47 mg sojas lecitīna.

Evrenzo 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg roksadustata (*roxadustatum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra 100 mg apvalkotā tablete satur 202,4 mg laktozes, 2,8 mg alūra sarkanā AC alumīnija lakas un 0,63 mg sojas lecitīna.

Evrenzo 150 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg roksadustata (*roxadustatum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra 150 mg apvalkotā tablete satur 303,5 mg laktozes, 3,7 mg alūra sarkanā AC alumīnija lakas un 0,84 mg sojas lecitīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes (tabletes).

Evrenzo 20 mg tabletes

Sarkanas, ovālas tabletes (apmēram 8 mm × 4 mm) ar iespaidumu “20” vienā pusē.

Evrenzo 50 mg tabletes

Sarkanas, ovālas tabletes (apmēram 11 mm × 6 mm) ar iespaidumu “50” vienā pusē.

Evrenzo 70 mg tabletes

Sarkanas, apaļas tabletes (apmēram 9 mm) ar iespaidumu “70” vienā pusē.

Evrenzo 100 mg tabletes

Sarkanas, ovālas tabletes (apmēram 14 mm × 7 mm) ar iespaidumu “100” vienā pusē.

Evrenzo 150 mg tabletes

Sarkanas, mandeļveida tabletes (apmēram 14 mm × 9 mm) ar iespaidumu “150” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Evrenzo ir paredzēts simptomātiskas anēmijas, kas saistīta ar hronisku nieru slimību (HNS), ārstēšanai pieaugušiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Roksdustata terapija jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze anēmijas ārstēšanā. Pirms Evrenzo terapijas uzsākšanas, kā arī pieņemot lēmumu par devas palielināšanu, jānovērtē visi citi anēmijas cēloņi.

Anēmijas simptomi un komplikācijas var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma un slimības smaguma pakāpes; ārstam individuāli jānovērtē katra pacienta slimības norise un stāvoklis. Konkrētā pacienta slimības norises un stāvokļa novērtēšanā nozīme var būt ne tikai anēmijas simptomu klātbūtnei, bet arī tādiem kritērijiem kā hemoglobīna (Hb) koncentrācijas samazināšanās koeficients, iepriekšēja atbildes reakcija uz dzelzs preparātu lietošanu un eritrocītu masas (EM) pārliešanas nepieciešamības risks.

Devas

Roksdustata atbilstošā deva jālieto iekšķīgi trīs reizes nedēļā, turklāt dienās, kas nav secīgas.

Devai jābūt individuāli pielāgotai, lai sasniegtu un uzturētu mērķa Hb līmeni no 10 līdz 12 g/dl, kā aprakstīts tālāk.

Ārstēšanu ar rokssadustatu nedrīkst turpināt ilgāk par 24 nedēļām, ja netiek panākta Hb līmeņa klīniski nozīmīga paaugstināšanās. Pirms atsākt Evrenzo lietošanu, jāmeklē citi neatbilstošas atbildes reakcijas skaidrojumi un ārstēšanas līdzekļi.

Sākuma deva ārstēšanas uzsākšanai

Pirms ārstēšanas sākuma jānodrošina pietiekamas dzelzs rezerves.

Pacienti, kuri pašreiz netiek ārstēti ar eritropoēzi stimulējošu līdzekli (ESL)

Pacientiem, kuriem uzsāk anēmijas ārstēšanu un kuri iepriekš nav ārstēti ar ESL, ieteicamā rokssadustata sākuma deva ir 70 mg trīs reizes nedēļā, ja pacienta ķermeņa masa ir mazāka par 100 kg, un 100 mg trīs reizes nedēļā, ja pacienta ķermeņa masa ir 100 kg un lielāka.

Pacienti, kuri pāriet no ārstēšanas ar ESL

Pacienti, kuri pašreiz tiek ārstēti ar ESL, var pāriet uz ārstēšanu ar roksadustatu, tomēr pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze un kuru stāvoklis ir stabils, ārstējot ar ESL, pāriešana apsverama tikai tad, ja tam ir pamatots klīniskais iemesls (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem netiek veikta dialīze un kuru stāvoklis ir stabils, ārstējot ar ESL, pāriešana nav pētīta. Lēmums ārstēt šos pacientus ar roksadustatu jāpieņem atbilstoši ieguvuma/riska novērtējumam konkrētajam pacientam.

Ieteicamā roksadustata sākuma deva pamatojas uz vidējo izrakstīto ESL devu 4 nedēļas pirms pāriešanas (skatīt 1. tabulu). Pirmajai roksadustata devai jāaizvieto pašreiz lietotā ESL nākamā ieplānotā deva.

1. tabula. Roksadustata sākuma devas, kas jālieto trīs reizes nedēļā pacientiem, kuri pāriet no ārstēšanas ar ESL

Alfa darbepoetīna, deva intravenozai vai subkutānai ievadīšanai (mikrogrami/nedēļā)	Epoetīna deva intravenozai vai subkutānai ievadīšanai (SV/nedēļā)	Bēta metoksipolietilēnglikolepoetīnada deva intravenozai vai subkutānai ievadīšanai (mikrogrami/mēnesī)	Roksadustata deva (miligrami trīs reizes nedēļā)
Mazāk par 25	Mazāk par 5 000	Mazāk par 80	70
No 25 līdz mazāk par 40	No 5 000 līdz 8 000	No 80 līdz 120 (ieskaitot)	100
No 40 līdz 80 (ieskaitot)	Vairāk par 8 000 līdz 16 000 (ieskaitot)	Vairāk par 120 līdz 200 (ieskaitot)	150
Vairāk par 80	Vairāk par 16 000	Vairāk par 200	200

ESL: eritropoēzi stimulējošs līdzeklis.

Devas pielāgošana un Hb kontrole

Individuāli pielāgotās uzturošās devas ir diapazonā no 20 mg līdz 400 mg trīs reizes nedēļā (skatīt apakšpunktu *maksimālā ieteicamā deva*). Hb koncentrācija jākontrolē ik pēc divām nedēļām, līdz tiek sasniegta un stabilizēta vēlamā Hb koncentrācija no 10 līdz 12 g/dl, un pēc tam ik pēc 4 nedēļām vai atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Roksadustata devu var pielāgot pakāpeniski, palielinot vai samazinot sākuma devu 4 nedēļas pēc ārstēšanas sākuma un vēlāk ik pēc 4 nedēļām, izņemot, ja Hb līmenis paaugstinās par vairāk nekā 2 g/dl; tādā gadījumā deva nekavējoties jāsamazina par vienu pakāpi. Pielāgojot roksadustata devu, jāņem vērā pašreizējais Hb līmenis un neseno Hb līmeņa izmaiņu koeficients pēdējo 4 nedēļu laikā, kā arī jāseko devas pielāgošanas soļiem atbilstoši 2. tabulā aprakstītajam devas pielāgošanas algoritmam.

Pakāpeniskai devu palielināšanai vai samazināšanai ir jābūt saskaņā ar pieejamo devu secību: 20 mg – 40 mg – 50 mg – 70 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg – 250 mg – 300 mg – 400 mg (tikai HNS pacientiem, kam tiek veikta dialīze).

2. tabula. Devas pielāgošanas noteikumi

Hb izmaiņas pēdējo 4 nedēļu laikā ¹	Pašreizējais Hb līmenis (g/dl):			
	Zemāks par 10,5	No 10,5 līdz 11,9	No 12,0 līdz 12,9	13,0 vai augstāks
Vērtības izmaiņa, kas pārsniedz +1,0 g/dl	Bez izmaiņām	Deva jāsamazina par vienu pakāpi	Deva jāsamazina par vienu pakāpi	Pārtrauc devas lietošanu, kontrolē Hb līmeni un atsāk zāļu lietošanu, kad Hb līmenis ir zemāks par 12,0 g/dl,
Vērtības izmaiņa starp -1,0 un +1,0 g/dl	Deva jāpalielina par vienu pakāpi	Bez izmaiņām	Deva jāsamazina par vienu pakāpi	lietojot devu, kas samazināta par divām pakāpēm
Vērtības izmaiņa, kas mazāka par -1,0 g/dl	Deva jāpalielina par vienu pakāpi	Deva jāpalielina par vienu pakāpi	Bez izmaiņām	

Roksdustata devu nedrīkst pielāgot biežāk kā ik pēc 4 nedēļām, izņemot, ja Hb līmenis paaugstinās par vairāk nekā 2 g/dl jebkurā brīdī 4 nedēļu periodā; tādā gadījumā deva nekavējoties jāsamazina par vienu pakāpi.

¹Hemoglobīna (Hb) līmeņa izmaiņas pēdējo 4 nedēļu laikā = (pašreizējā Hb vērtība) – (iepriekšējā Hb vērtība, kas iegūta pirms 4 nedēļām).

Ja devas papildu samazināšana ir nepieciešama pacientam, kuram jau tiek lietota mazākā deva (20 mg trīs reizes nedēļā), nesamaziniet 20 mg devu, sadalot tableti, bet samaziniet devas lietošanas biežumu līdz divām reizēm nedēļā. Ja nepieciešama devas papildu samazināšana, devas lietošanas biežumu tālāk var samazināt līdz vienai reizei nedēļā.

Uzturošā deva

Kad ir sasniegta mērķa Hb koncentrācija robežās no 10 līdz 12 g/dl, jāturpina regulāri kontrolēt Hb līmeni un ievērot devas pielāgošanas noteikumus (skatīt 2. tabulu).

Pacienti, kuri ārstēšanas laikā ar roksadustatu sāk dialīzi

HNS pacientiem, kuri ārstēšanas ar roksadustatu laikā sāk dialīzi, nav nepieciešama īpaša devas pielāgošana. Jāievēro parastas devas pielāgošanas noteikumi (skatīt 2. tabulu).

Roksdustata vienlaicīga lietošana ar inducētājiem vai inhibitoriem

Uzsākot vai pārtraucot vienlaicīgu ārstēšanu ar spēcīgiem CYP2C8 inhibitoriem (piem., gemfibrozilu) vai induktoriem (piem., rifampicīnu) vai UGT1A9 inhibitoriem (piem., probenecīdu): regulāri jākontrolē Hb līmenis un jāievēro devas pielāgošanas noteikumi (skatīt 2. tabulu, kā arī 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Maksimālā ieteicamā deva

Pacienti, kuriem neveic dialīzi

Nedrīkst pārsniegt roksadustata devu 3 mg/kg ķermeņa masas vai 300 mg trīs reizes nedēļā (atkarībā no tā, kas ir mazāks).

Pacienti, kuriem veic dialīzi

Nedrīkst pārsniegt roksadustata devu 3 mg/kg ķermeņa masas vai 400 mg trīs reizes nedēļā (atkarībā no tā, kas ir mazāks).

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista un līdz nākamajai iepļānotajai devai ir vairāk nekā 1 diena, izlaistā deva jālieto, cik drīz vien iespējams. Ja līdz nākamajai iepļānotajai devai ir atlikusi 1 diena vai mazāk, izlaistā deva jāizlaiž, un nākamajā iepļānotajā dienā jālieto nākamā deva. Katrā gadījumā, vēlāk jāturpina ievērot standarta devu grafiks.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem (*Child-Pugh A* klase) aknu darbības traucējumiem sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Piesardzība ir ieteicama, izrakstot roksadustatu pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Sākuma deva jāsamazina uz pusi vai līdz devas līmenim, kas ir tuvākais pusei no sākuma devas, ja tiek uzsākta ārstēšana pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh B* klase). Nav ieteicams lietot Evrenzo pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh C* klase), jo drošums un efektivitāte šajā populācijā nav pētīta (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Roksdustata drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Evrenzo apvalkotās tabletes jālieto iekšķīgi kopā ar ēdienu vai bez tā. Tabletes jānorij veselas, un tās nedrīkst košļāt, salauzt vai sasmalcināt, jo nav klīnisko datu par to lietošanu šādā veidā, kā arī, lai nodrošinātu tabletes gaismjutīgā kodola aizsardzību pret fotodegradāciju.

Tabletes jālieto vismaz 1 stundu pēc fosfāta saistvielu (izņemot lantānu) vai citu zāļu lietošanas, kuru sastāvā ir daudzvalentie katjoni, piemēram, kalcijs, dzelzs, magnijs vai alumīnijs (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, zemesriekstiem, soju vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kardiovaskulāro notikumu un mirstības risks

Kardiovaskulāro notikumu un mirstības risks, ārstējot ar roksadustatu, kopumā novērtēts kā salīdzināms ar kardiovaskulāro notikumu un mirstības risku, ārstējot ar ESL, pamatojoties uz abu terapiju tiešu salīdzinājumu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir ar HNS saistīta anēmija un netiek veikta dialīze, šo risku nevarēja novērtēt pietiekami pārliecinoši salīdzinājumā ar placebo, tāpēc lēmums ārstēt šos pacientus ar roksadustatu jāpieņem, pamatojoties uz līdzīgiem apsvērumiem, kādus izmanto pirms ārstēšanas ar ESL. Turklāt ir noteikti vairāki veicinošie faktori, kas var radīt šo risku, tai skaitā atbildes reakcijas trūkums uz ārstēšanu un ar ESL ārstētu pacientu, kuru stāvoklis ir stabils un kuriem tiek veikta dialīze, pāriešana (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu). Atbildes reakcijas trūkuma gadījumā ārstēšanu ar roksadustatu nedrīkst turpināt ilgāk par 24 nedēļām pēc ārstēšanas sākuma (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientu, kuriem tiek veikta dialīze un kuru stāvoklis ir stabils, ārstējot ar ESL, pāriešana apsverama tikai tad, ja tam ir pamatots klīnisks iemesls (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir ar HNS saistīta anēmija, netiek veikta dialīze un kuru stāvoklis ir stabils, ārstējot ar ESL, šo risku nevar novērtēt, jo šādi pacienti nav pētīti. Lēmums ārstēt šos pacientus ar roksadustatu jāpieņem atbilstoši ieguvuma/riska novērtējumam konkrētajam pacientam.

Asinsvadu trombotiskie notikumi

Ziņotā asinsvadu trombotisko notikumu (*TVE – thrombotic vascular events*), tai skaitā dziļo vēnu trombozes (DVT, *deep vein thrombosis*), plaušu embolijas (PE, *pulmonary embolism*) un smadzeņu infarkta, riska un ārstēšanas ar roksadustatu ieguvuma attiecība ir rūpīgi jāizvērtē, it īpaši pacientiem ar jau iepriekš esošiem TVE riska faktoriem, tai skaitā aptaukošanos un TVE anamnēzē. Vairākums DVT, PE un smadzeņu infarkta notikumu bija nopietni. Ir ziņots par smadzeņu infarkta letāliem gadījumiem.

Dažos cerebrovaskulāru notikumu gadījumos tika novērota strauja Hb vērtību palielināšanās.

Klīniskajos pētījumos ļoti bieži ziņoja par asinsvadu pieejas trombozi (VPT) pacientiem ar HNS, kuriem tiek veikta dialīze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar roksadustatu, VPT rādītāji bija augstāki pirmajās 12 nedēļās pēc ārstēšanas sākuma, it īpaši, ja Hb vērtības pārsniedza 12 g/dl un paaugstinās par vairāk nekā 2 g/dl 4 nedēļu laikā. Ieteicams rūpīgi kontrolēt Hb līmeni un pielāgot devu atbilstoši devas pielāgošanas noteikumiem (skatīt 2. tabulu), lai nepieļautu šos līmeņus.

Ja pacientiem rodas TVE pazīmes un simptomi, pacientu stāvoklis ir nekavējoties jānovērtē un jāuzsāk ārstēšana atbilstoši aprūpes standartam. Lēmums apturēt vai pārtraukt ārstēšanu jāpieņem atbilstoši individuālajam ieguvuma/riska novērtējumam.

Krampji

Klīniskajos pētījumos tika ziņots, ka pacientiem, kuri lietoja roksadustatu, bieži novēroja krampjus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāievēro piesardzība, lietojot roksadustatu pacientiem, kuriem anamnēzē ir krampji (konvulsijas vai krampju lēkmes), epilepsija vai medicīniski stāvokļi, kas saistīti ar krampju lēkmju aktivitātes predispozīciju, piemēram, centrālās nervu sistēmas (CNS) infekcijas. Lēmums apturēt vai pārtraukt ārstēšanu jāpieņem atbilstoši ieguvuma/riska novērtējumam konkrētajam pacientam.

Nopietnas infekcijas

Nopietnās infekcijas, par ko ziņots visbiežāk, bija pneimonija un urīnceļu infekcijas. Ja pacientiem rodas infekcijas pazīmes un simptomi, pacientu stāvoklis ir nekavējoties jānovērtē un jāuzsāk ārstēšana atbilstoši aprūpes standartam.

Sepse

Sepse bija viena no visbiežāk ziņotajām nopietnajām infekcijām, un vairāki gadījumi bijuši letāli. Pacienti ar sepses pazīmēm un simptomiem (piem., infekcija, kas izplatās visā organismā ar zemu asinsspiedienu un iespējamu orgānu mazspēju) nekavējoties jānovērtē, un jāuzsāk ārstēšana atbilstoši aprūpes standartam.

Sekundāra hipotireoze

Saistībā ar roksadustata lietošanu ir ziņots par sekundāras hipotireozes gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šī reakcija bija atgriezeniska, pārtraucot roksadustata lietošanu. Ir ieteicama vairogdziedzeru darbības kontrole atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Neatbilstoša atbildes reakcija uz terapiju

Ja atbildes reakcija uz ārstēšanu ar roksadustatu ir neatbilstoša, nekavējoties jāmeklē cēloniski faktori. Jākorrigē uzturvielu trūkums. Arī vienlaicīgas infekcijas, slēpts asiņu zudums, hemolīze, smaga alumīnija toksicitāte, esošas hematoloģiskas slimības vai kaula smadzeņu fibroze var arī ietekmēt eritropoētisko atbildes reakciju. Jāapsver arī retikulocītu skaits kā novērtējuma daļa. Ja ir izslēgti tipiskie atbildes reakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaula smadzeņu

izmeklēšana. Ja neatbilstošai atbildes reakcijai uz ārstēšanu nav noteikta cēloņa, ārstēšanu ar Evrenzo nedrīkst turpināt ilgāk par 24 nedēļām.

Aknu darbības traucējumi

Jāievēro piesardzība, lietojot roksadustatu pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* B klase). Evrenzo lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* C klase) nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Grūtniecība un kontracepcija

Roksadustatu nedrīkst lietot sievietēm, kuras plāno grūtniecību, grūtniecības laikā vai ja ar HNS saistīta anēmija ir diagnosticēta grūtniecības laikā. Šādos gadījumos jāuzsāk alternatīva ārstēšana, ja piemērojams. Ja grūtniecība iestājas roksadustata lietošanas laikā, ārstēšana jāpārtrauc un jāuzsāk alternatīva ārstēšana, ja piemērojams. Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto augsti efektīva kontracepcija ārstēšanas laikā, kā arī vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās Evrenzo devas (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Nepareiza lietošana

Nepareiza lietošana var izraisīt pārmērīgu hematokrīta paaugstināšanos. Tas var būt saistīts ar dzīvībai bīstamām kardiovaskulārās sistēmas komplikācijām.

Palīgvielas

Laktoze

Evrenzo satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Alūra sarkanā AC alumīnija laka

Evrenzo satur alūra sarkanā AC alumīnija laku, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Sojas lecitīns

Evrenzo satur sojas lecitīnu un to nedrīkst lietot pacientiem, kuriem ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz roksadustatu

Fosfāta saistvielas un citas zāles, kas satur daudzvalentus katjonus

Lietojo roksadustatu vienlaicīgi ar fosfāta saistvielām sevelamēra karbonātu vai kalcija acetātu veselīgiem cilvēkiem, roksadustata AUC samazinājās par 67% un 46%, bet C_{max} par 66% un 52% attiecīgi. Roksadustats var veidot helātu ar daudzvalentiem katjoniem, piemēram, fosfāta saistvielām vai citiem produktiem, kas satur kalciju, dzelzi, magniju vai alumīniju. Fosfāta saistvielu atsevišķa lietošana (ar vismaz 1 stundas starplaiku) klīniski nozīmīgi neietekmēja roksadustata iedarbību pacientiem ar HNS. Roksadustats jālieto vismaz 1 stundu pēc fosfāta saistvielu vai citu zāļu vai uztura bagātinātāju lietošanas, kuru sastāvā ir daudzvalentie katjoni (skatīt 4.2. apakšpunktu). Šis ierobežojums neattiecas uz lantāna karbonātu, jo roksadustata un lantāna karbonāta vienlaicīga lietošana neizraisīja klīniski nozīmīgas izmaiņas roksadustata iedarbībā plazmā.

CYP2C8 vai UGT1A9 aktivitātes modificētāji

Roksadustats ir CYP2C8 un UGT1A9 substrāts. Roksadustata vienlaicīga lietošana ar gemfibrozilu (CYP2C8 un OATP1B1 inhibitors) vai probenecīdu (UGT un OAT1/OAT3 inhibitors) veselīgiem cilvēkiem izraisīja roksadustata AUC paaugstināšanos 2,3 reizes un C_{max} 1,4 reizes. Sākot vai pārtraucot vienlaicīgu ārstēšanu ar gemfibrozilu, probenecīdu, citiem spēcīgiem CYP2C8 inhibitoriem vai induktoriem vai citiem spēcīgiem UGT1A9 inhibitoriem, jābūt kontrolētam Hb līmenim.

Roksdustata devai jābūt pielāgotai saskaņā ar devas pielāgošanas noteikumiem (skatīt 2. tabulu) atbilstoši Hb kontrolei.

Roksdustata ietekme uz citām zālēm

OATP1B1 vai BCRP substrāti

Roksdustats ir BCRP un OATP1B1 inhibitors. Šiem transportieriem ir būtiska loma statīnu uzsūkšanās un eliminācijā zarnu traktā un aknās. Lietojot 200 mg roksgustata vienlaicīgi ar simvastatīnu veseliem cilvēkiem, simvastatīna AUC un C_{max} paaugstinājās attiecīgi 1,8 un 1,9 reizes, un simvastatīna skābes (simvastatīna aktīvais metabolīts) AUC un C_{max} attiecīgi 1,9 un 2,8 reizes. Simvastatīna un simvastatīna skābes koncentrācija paaugstinājās arī, lietojot simvastatīnu 2 stundas pirms vai 4 vai 10 stundas pēc roksgustata lietošanas. Lietojot 200 mg roksgustata vienlaicīgi ar rosuvastatīnu, rosuvastatīna AUC un C_{max} paaugstinājās attiecīgi 2,9 un 4,5 reizes. Lietojot 200 mg roksgustata vienlaicīgi ar atorvastatīnu, atorvastatīna AUC un C_{max} paaugstinājās attiecīgi 2,0 un 1,3 reizes.

Mijiedarbība ir sagaidāma arī ar citiem statīniem. Lietojot vienlaicīgi ar roksgustatu, jākontrolē nevēlamās blakusparādības, ko izraisa statīni, lai nepieciešamības gadījumā samazinātu statīnu devu. Pieņemot lēmumu par piemērotāko statīna devu atsevišķiem pacientiem, skatīt statīna izrakstīšanas informāciju.

Roksgustats var palielināt citu zāļu iedarbību plazmā, ja šīs zāles ir BCRP vai OATP1B1 substrāti. Jākontrolē iespējamās nevēlamās blakusparādības no vienlaicīgi lietotajām zālēm, un attiecīgi jāpielāgo devas.

Roksgustats un ESL

Nav ieteicams apvienot roksgustata un ESL lietošanu, jo šī kombinācija nav pētīta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība, sievietes reproduktīvā vecumā un kontracepcija

Dati par roksgustata lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem parādījuši reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Roksgustats ir kontrindicēts grūtniecības trešā trimestra laikā (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Roksgustata lietošana grūtniecības pirmajā un otrajā trimestrī nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja grūtniecība iestājas Evrenzo lietošanas laikā, ārstēšana jāpārtrauc un jāpāriet uz alternatīvu ārstēšanu, ja piemērojams (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai roksgustats/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie dati ar dzīvniekiem liecina par roksgustata izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā). Evrenzo ir kontrindicēts bērna barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem nenovēroja roksgustata ietekmi uz tēviņu un mātīšu fertilitāti. Tomēr tika novērotas izmaiņas žurku tēviņu reproduktīvajos orgānos. Roksgustata potenciālā ietekme uz vīrišķo fertilitāti cilvēkiem pašlaik nav zināma. Lietojot mātei toksisku devu, tika novērota embriju zaudējumu

palielināšanās (skatīt 5.3. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto augsti efektīva kontracepcija ārstēšanas laikā, kā arī vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās Evrenzo devas.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Roksadustats maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ir ziņots par krampjiem ārstēšanas ar Evrenzo laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tāpēc jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Evrenzo drošums tika novērtēts no dialīzes neatkarīgiem (DN) 3 542 pacientiem un no dialīzes atkarīgiem (DA) 3 353 pacientiem ar anēmiju un HNS, kuri lietoja vismaz vienu devu roksadustata.

Visbiežākās ($\geq 10\%$) ar roksadustatu saistītās nevēlamās blakusparādības ir hipertensija (13,9%), asinsvadu pieejas tromboze (12,8%), caureja (11,8%), perifērā tūska (11,7%), hiperkaliēmija (10,9%) un slikta dūša (10,2%).

Visbiežākās ($\geq 1\%$) ar roksadustatu saistītās nopietnās nevēlamās blakusparādības ir sepse (3,4%), hiperkaliēmija (2,5%), hipertensija (1,4%) un dziļo vēnu tromboze (1,2%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Šajā apakšpunktā ir uzskaitītas klīnisko pētījumu laikā un/vai pēcreģistrācijas pieredzē novērotās nevēlamās blakusparādības pēc biežuma kategorijas.

Biežuma kategorijas definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Biežuma kategorija	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Sepse
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Trombocitopēnija ¹
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Nav zināms	Sekundāra hipotireoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Hiperkaliēmija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Krampji, galvassāpes
	Retāk	Smadzeņu infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipertensija, asinsvadu pieejas tromboze (VPT) ¹
	Bieži	Dziļo vēnu tromboze (DVT)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Retāk	Plaušu embolija
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša, caureja
	Bieži	Aizcietējums, vemšana
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nav zināms	Ģeneralizēts eksfoliatīvais dermatīts (ĢED)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Perifēra tūska
Izmeklējumi	Nav zināms	Samazināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmenis asinīs, paaugstināts vara līmenis asinīs

¹Šī nevēlamā blakusparādība ir saistīta ar HNS pacientiem, kuriem roksadustata lietošanas laikā veikta dialīze.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Trombotiski asinsvadu notikumi

HNS pacientiem, kuriem netiek veikta dialīze, DVT gadījumi bija reti un radās 1,0% (0,6 pacienti ar gadījumiem uz 100 iedarbības pacientgadiem) roksadustata grupā un 0,2% (0,2 pacienti ar gadījumiem uz 100 iedarbības pacientgadiem) placebo grupā. HNS pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, DVT gadījumi radās 1,3% (0,8 pacienti ar gadījumiem uz 100 iedarbības pacientgadiem) roksadustata grupā un 0,3% (0,1 pacienti ar gadījumiem uz 100 iedarbības pacientgadiem) ESL grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HNS pacientiem, kuriem netiek veikta dialīze, plaušu embolija tika novērota 0,4% (0,2 pacienti ar gadījumiem uz 100 iedarbības pacientgadiem) roksadustata grupā, salīdzinot ar 0,2% (0,1 pacients ar gadījumiem uz 100 iedarbības pacientgadiem) placebo grupā. HNS pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, plaušu embolija tika novērota 0,6% (0,3 pacienti ar gadījumiem uz 100 iedarbības pacientgadiem) roksadustata grupā, salīdzinot ar 0,5% (0,3 pacienti ar gadījumiem uz 100 iedarbības pacientgadiem) ESL grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HNS pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, asinsvadu pieejas tromboze tika novērota 12,8% (7,6 pacienti ar gadījumiem uz 100 iedarbības pacientgadiem) roksadustata grupā, salīdzinot ar 10,2% (5,4 pacienti ar gadījumiem uz 100 iedarbības pacientgadiem) ESL grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HNS pacientu grupā, kuriem netiek veikta dialīze, išēmisku centrālās nervu sistēmas vaskulāro notikumu kopskaits bija lielāks roksadustata grupā (3,9%), ja salīdzina ar placebo grupu (2,4%), un pēc novērošanas koriģētais sastopamības rādītājs bija augstāks roksadustata grupā (2,3), ja salīdzina ar placebo grupu (1,8). Smadzeņu infarkts bija sastopams par 0,2% biežāk roksadustata grupā, salīdzinot ar placebo grupu (0,6% vs 0,4%).

HNS pacientu grupā, kuriem tiek veikta dialīze, išēmisku centrālās nervu sistēmas vaskulāro notikumu kopskaits bija līdzīgs roksadustata ārstēšanas grupā (4,8%), salīdzinot ar aktīvo kontroles grupu (4,2%). Sastopamības rādītājs/100 iedarbības pacientgados (PEY, *patient exposure years*) bija 2,8 roksadustata ārstēšanas grupā, salīdzinot ar 2,2 aktīvajā kontroles grupā. Išēmiskais insults bija sastopams par 0,2% biežāk roksadustata grupā, salīdzinot ar aktīvo kontroles grupu (0,8% vs 0,6%).

Krampji

HNS pacientiem, kuriem netiek veikta dialīze, krampji tika novēroti 1,1% (0,6 pacienti ar gadījumiem uz 100 iedarbības pacientgadiem) roksadustata grupā un 0,2% (0,2 pacienti ar gadījumiem uz 100 iedarbības pacientgadiem) placebo grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HNS pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, krampji tika novēroti 2,0% (1,2 pacienti ar gadījumiem uz 100 iedarbības pacientgadiem) roksadustata grupā un 1,6% (0,8 pacienti ar gadījumiem uz 100 iedarbības pacientgadiem) ESL grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sepse

HNS pacientiem, kuriem netiek veikta dialīze, sepse tika novērota 2,1% (1,3 pacienti ar gadījumiem uz 100 iedarbības pacientgadiem) roksadustata grupā, salīdzinot ar 0,4% (0,3 pacienti ar gadījumiem uz 100 iedarbības pacientgadiem) placebo grupā. Pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, sepse tika novērota 3,4% (2,0 pacienti ar gadījumiem uz 100 iedarbības pacientgadiem) roksadustata grupā, salīdzinot ar 3,4% (1,8 pacienti ar gadījumiem uz 100 iedarbības pacientgadiem) ESL grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ādas reakcijas

Pēcregistrācijas uzraudzības periodā tika ziņots par ģeneralizētu eksfoliatīvo dermatītu, kas ir smagu ādas nevēlamo blakusparādību (*SCAR - Severe Cutaneous Adverse Reactions*) daļa, un ir novērota saistība ar roksadustata terapiju (biežums nav zināms).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Viena supratherapeitiskā roksadustata deva 5 mg/kg (līdz 510 mg) veseliem indivīdiem bija saistīta ar pārejošu sirdsdarbības paātrināšanos, palielinātu vieglu un vidēji stipru skeleta-muskuļu sāpju biežumu, galvassāpēm, sinusa tahikardiju un retāk zemu asinsspiedienu; visas šīs atrades nebija nopietnas. Roksdustata pārdozēšana var paaugstināt Hb līmeni virs vēlamā līmeņa (10 – 12 g/dl), un tas ir jākontrolē, pārtraucot vai samazinot roksadustata devu (skatīt 4.2. apakšpunktu), kā arī rūpīgi kontrolējot un ārstējot atbilstoši klīniskajām indikācijām. Hemodialīze neizvada roksadustatu un tā metabolītus nozīmīgā daudzumā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmiskie līdzekļi, citi antianēmiskie līdzekļi, ATĶ kods: B03XA05.

Darbības mehānisms

Roksdustats ir hipoksijas inducētais faktors, prolilhidroksilāzes inhibitors (HIF-PHI). HIF-PH enzīmu aktivitāte kontrolē HIF līmeni šūnās, kas ir transkripcijas faktors, kas regulē eritropoēzē iesaistīto gēnu ekspresiju. HIF signālcēļa aktivēšana ir svarīga, lai panāktu adaptīvo reakciju uz hipoksiju, veicinot eritrocītu veidošanos. Atgriezeniski inhibējot HIF-PH, roksdustats stimulē koordinētu eritropoētisku atbildes reakciju, kas ietver plazmas endogēnā eritropoētīna (EPO) līmeņa paaugstināšanos, dzelzs transportproteīnu regulēšanu un hepcidīna (dzelzs vielmaiņu regulējošs proteīns, kura daudzums ir palielināts iekaisuma gadījumā pacientiem ar HNS) samazināšanu. Rezultātā uzlabojas dzelzs biopieejamība, palielinās Hb veidošanās un palielinās eritrocītu masa.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ietekme uz QTc un sirds darbības ātrumu

Detalizētā QT (DQT) roksdustata pētījumā veseliem indivīdiem, lietojot vienu terapeitisko devu 2,75 mg/kg un vienu supraterapeitisko devu 5 mg/kg (līdz 510 mg), QTc intervāla pagarināšanās nebija. Šajā pašā detalizētajā QT pētījumā novēroja atbilstoši placebo koriģētu sirds darbības ātruma palielināšanos līdz pat par 9 – 10 sitieniem minūtē 8 – 12 stundas pēc devas lietošanas 2,75 mg/kg devai un līdz pat par 15 – 18 sitieniem minūtē 6 – 12 stundas pēc 5 mg/kg devas lietošanas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Izstrādes programma saistībā ar anēmiju līdz ar HNS

Roksdustata efektivitāte un drošums tika novērtēts vismaz 52 nedēļas globāli veikta 3. fāzes programmā, ko veidoja 8 daudzcentru un randomizēti pētījumi no dialīzes neatkarīgiem (DN) un no dialīzes atkarīgiem (DA) HNS pacientiem ar anēmiju (skatīt 4. tabulu).

Trīs pētījumi 3. – 5. stadijas HNS DN pacientiem bija dubultmaskēti un placebo kontrolēti pētījumi (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060; OLYMPUS, D5740C00001), un viens pētījums bija atklāts, ESL kontrolēts (DOLOMITES, 1517-CL-0610) pētījums, kurā kā salīdzinājuma zāles lietoja alfa darbepoētīnu. Visos DN pētījumos tika novērtēta efektivitāte un drošums ar ESL neārstētiem pacientiem, koriģējot un vēlāk uzturot Hb mērķa diapazonā no 10 līdz 12 g/dl (Hb korekcijas nosacījumi).

Četros atklātos, ESL kontrolētos DA pētījumos (kontroles zāles: alfa epoetīns un/vai alfa darbepoētīns) pacientiem ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi tika novērtēta efektivitāte un drošums pie dažādiem nosacījumiem:

- Hb korekcijas nosacījumi (HIMALAYAS, FGCL-4592-063);
- ESL konversijas nosacījumi, pacientiem pārejot no ārstēšanas ar ESL, lai uzturētu Hb mērķa diapazonā (PYRENEES, 1517-CL-0613; SIERRAS, FGCL-4592-064);
- vai apvienojot Hb korekcijas un ESL konversijas pieeju (ROCKIES, D5740C00002).

Pacientiem DN pētījumos bija 3. – 5. stadijas HNS, un viņiem neveica dialīzi. Visiem pacientiem bija vidējais Hb ≤ 10,0 g/dl, izņemot pacientus DOLOMITES pētījumā (1517-CL-0610), kur tika pieļauts vidējais Hb ≤ 10,5 g/dl. Feritīna līmenim bija jābūt ≥ 30 ng/ml (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060), ≥ 50 ng/ml (OLYMPUS, D5740C00001) vai ≥ 100 ng/ml (DOLOMITES, 1517-CL-0610). Izņemot (OLYMPUS, D5740C00001) pētījumu, kurā tika pieļauta ārstēšana ar ESL līdz 6 nedēļām pirms randomizācijas, pacienti nedrīkstēja saņemt ESL ārstēšanu 12 nedēļu randomizācijas laikā.

Pacientiem DA pētījumos bija nepieciešama dialīze: stabila DA pacientiem PYRENEES pētījumā (1517-CL-0613), kas tika definēta kā dialīze ilgāk nekā 4 mēnešus; vai incidents (ID), DA pacientiem HIMALAYAS pētījumā (FGCL-4592-063), kas tika definēta kā dialīze ≥ 2 nedēļas, bet ≤ 4 mēnešus. Pētījumā SIERRAS (FGCL-4592-064) un ROCKIES (D5740C00002) bija iekļauti gan stabili (aptuveni 80 – 90%), gan ID (aptuveni 10 – 20%) DA pacienti. Visiem pacientiem feritīna koncentrācijai bija jābūt ≥ 100 ng/ml. Visiem pacientiem bija nepieciešama intravenoza vai subkutāna ESL ievadīšana vismaz 8 nedēļas pirms randomizācijas, izņemot pacientus pētījumā HIMALAYAS (FGCL-4592-063), no kura tika izslēgti pacienti, kuri saņēmuši ārstēšanu ar ESL 12 nedēļu laikā pirms randomizācijas.

Ārstēšana ar roksadustatu bija atbilstoši devu noteikšanas norādījumu principiem, kas aprakstīti 4.2. apakšpunktā. Demogrāfiskie un visi sākotnējā stāvokļa rādītāji roksadustata grupā un kontrolgrupā visos atsevišķajos pētījumos bija salīdzināmi. Vecuma mediāna randomizācijas laikā bija 55 – 69 gadi, un no 16,6% līdz 31,1% bija vecuma diapazonā 65 – 74 gadi, un no 6,8% līdz 35% pacientiem bija ≥ 75 gadus veci. 40,5 – 60,7% pacientu bija sievietes. Visbiežāk pārstāvētās rases visos pētījumos bija baltā, melnā jeb afroamerikāņu un aziātu. Visbiežākās HNS etioloģijas bija diabētiska un hipertensīva nefropātija. Hb līmeņa mediāna bija diapazonā no 8,60 līdz 10,78 g/dl. Aptuveni 50 – 60% DN pacientu un 80 – 90% DA pacientu sākotnējā stāvoklī bija pietiekama dzelzs koncentrācija.

Septiņu 3. fāzes pētījumu dati tika apvienoti divās atsevišķās populācijās (trīs DN un četri DA) (skatīt 4. tabulu).

DN grupā tika iekļauti trīs placebo kontrolēti DN pētījumi (2 386 pacienti saņēma roksadustatu, 1 884 pacienti saņēma placebo). 3. fāzes ESL kontrolēta DN DOLOMITES pētījuma (1517-CL-0610; 323 pacienti saņēma roksadustatu un 293 pacienti saņēma alfa darbepoetīnu) dati netika iekļauti DN apvienotajā analizē, jo šis pētījums ir vienīgais atklātais, aktīvi kontrolētais pētījums DN populācijā.

DA grupā tika iekļauti četri ESL kontrolēti DA pētījumi (2 354 pacienti saņēma roksadustatu, 2 360 pacienti saņēma ESL [alfa epoetīnu un/vai alfa darbepoetīnu]). DA apvienotajā grupā tika izveidotas divas apakšgrupas, lai atspoguļotu divus dažādus ārstēšanas nosacījumus:

- pacienti DA populācijā, kuriem tika veikta dialīze vairāk nekā 2 nedēļas un mazāk nekā 4 mēnešus, tika noteikti kā incidenti (ID) DA pacienti (ID DA grupa), atspoguļojot Hb korekcijas nosacījumus;
- DA pacienti, kuriem tika veikta dialīze pēc šī četrpaušu robežsliekšņa, tika noteikti kā stabili DA pacienti (stabila DA grupa), atspoguļojot ESL konversijas nosacījumus.

4. tabula. Roksdustata 3. fāzes attīstības programmas anēmijai ar HNS pārskats

DN pacientu pētījumi				
	Placebo kontrolēti pētījumi (DN grupa)			ESL kontrole (alfa darbepoetīns)
Nosacījumi	Hb korekcija			
Pētījums	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
Randomizēts (roksadustats/salīdzinājuma zāles)	594 (391/203)	916 (611/305)	2 760 (1 384/1 376)	616 (323/293)
DA pacientu pētījumi				
	ESL kontrolēti pētījumi (DA grupa) (epoetīns, alfa vai darbepoetīns, alfa)			
Nosacījumi	ESL konversija		Hb korekcija	ESL konversija un Hb korekcija
Pētījums	PYRENEES	SIERRAS	HIMALAYAS	ROCKIES

	(1517-CL-0613)	(FGCL-4592-064)	(FGCL-4592-063)	(D5740C00002)
Randomizēts (roksadustats/ salīdzinājuma zāles)	834 (414/420)	740 (370/370)	1 039 (522/517)	2 101 (1 048/1 053)

DA: no dialīzes atkarīgs; ESL: eritropoēzi stimulējošs līdzeklis; Hb: hemoglobīns; DN: no dialīzes neatkarīgs.

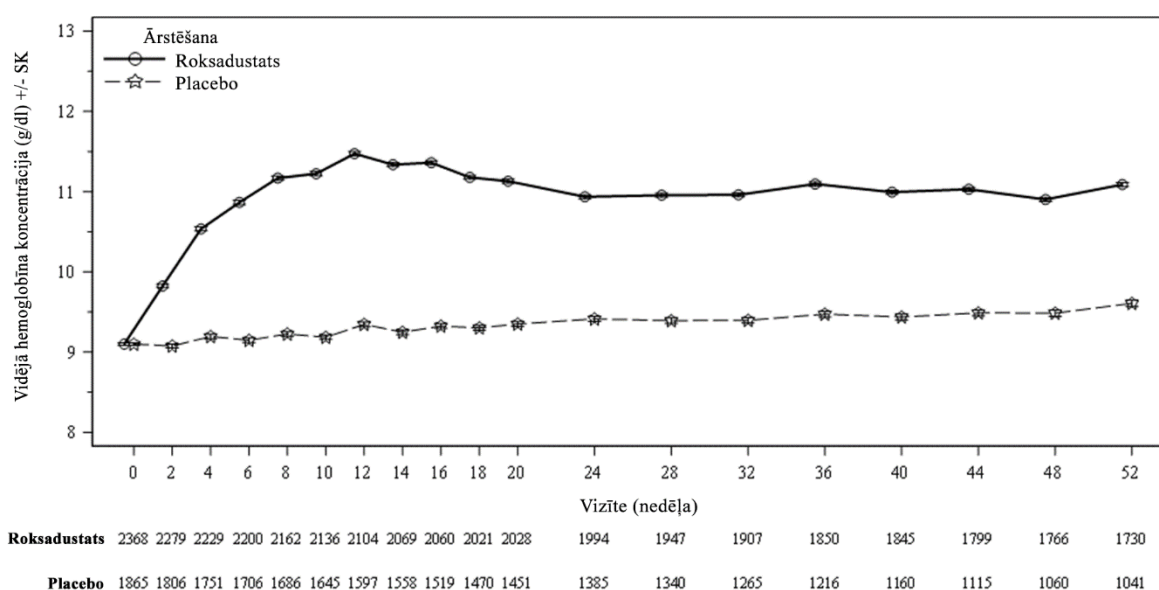
DN HNS pacienti

Efektivitātes rezultāti

Hb kurss ārstēšanas laikā

Klīniskajos pētījumos roksadustats efektīvi palīdzēja sasniegt un uzturēt mērķa Hb līmeni (10 – 12 g/dl) pacientiem ar HNS anēmiju, kuriem netiek veikta dialīze (skatīt 1. attēlu).

1. attēls. Vidējā (SK) Hb koncentrācija (g/dl) laika gaitā līdz 52. nedēļai (PAK); DN apvienotā grupa (Hb korekcija)



PAK: pilnās analīzes kopa; Hb: hemoglobīns; DN: no dialīzes neatkarīgs; SK: standarta kļūda.

Galvenie Hb efektivitātes mērķa kritēriji DN HNS pacientiem

DN pacientiem, kuriem nepieciešama anēmijas ārstēšana Hb korekcijas nolūkā, to pacientu īpatsvars, kuriem panāca Hb atbildes reakciju pirmo 24 nedēļu laikā, bija augstāks (80,2%), salīdzinot ar placebo (8,7%). Roksadustata grupā bija statistiski nozīmīga Hb līmeņa paaugstināšanās no sākotnējā stāvokļa līdz 28. – 36. nedēļai (1,91 g/dl), salīdzinot ar placebo (0,14 g/dl), un 95% ticamības intervāla zemākā robeža pārsniedz 1. DN pētījumos Hb paaugstināšanās par vismaz 1 g/dl bija sasniegta vidēji 4,1 nedēļas laikā (skatīt 5. tabulu).

Atklātā, ESL kontrolētā DN pētījumā DOLOMITES (1517-CL-0610) pacientu īpatsvars, kuriem panāca Hb atbildes reakciju pirmo 24 nedēļu laikā, nebija sliktāks roksadustata grupā (89,5%), salīdzinot ar alfa darbepoetīnu (78%) (skatīt 5. tabulu).

5. tabula. Galvenie Hb efektivitātes mērķa kritēriji (DN)

Populācija	DN HNS pacienti			
Nosacījumi	Hb korekcija		Hb korekcija	
	DN grupa (PAK)		DOLOMITES (PPK) 1517-CL-0610	
	Roksdustats n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roksdustats n = 286	Alfa darbepoetīns n = 273
Mērķa kritērijs/ rādītājs				
Pacientu īpatsvars, kuriem panākta Hb atbildes reakcija ^a				
Pacienti ar atbildes reakciju, n (%) [95% TI]	1 899 (80,2) [78,5; 81,8]	163 (8,7) [7,5; 10,1]	256 (89,5) [85,4; 92,8]	213 (78,0) [72,6; 82,8]
Īpatsvara atšķirība [95% TI]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	
Izredžu attiecība [95% TI])	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	
p vērtība	< 0,0001		NV	
Hb izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (g/dl) ^b				
Vidējais (SN) sākotnējā	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
Vidējās (SN) ISS	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
Vidējais MK	1,91	0,14	1,85	1,84
MK vidējā atšķirība [95% TI]	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [-0,13; 0,16]	
p vērtība	< 0.0001		0.844	

ISS: izmaiņas no sākotnējā stāvokļa; TI: ticamības intervāls; HNS: hroniska nieru slimība; PAK: pilnās analīzes kopa; Hb: hemoglobīns; MK: mazākie kvadrāti; NV: nav veikts; DN: no dialīzes neatkarīgs; PPK: protokolam atbilstoša kopa; SN: standarta novirze.

^aHb atbildes reakcija pirmajās 24 nedēļās.

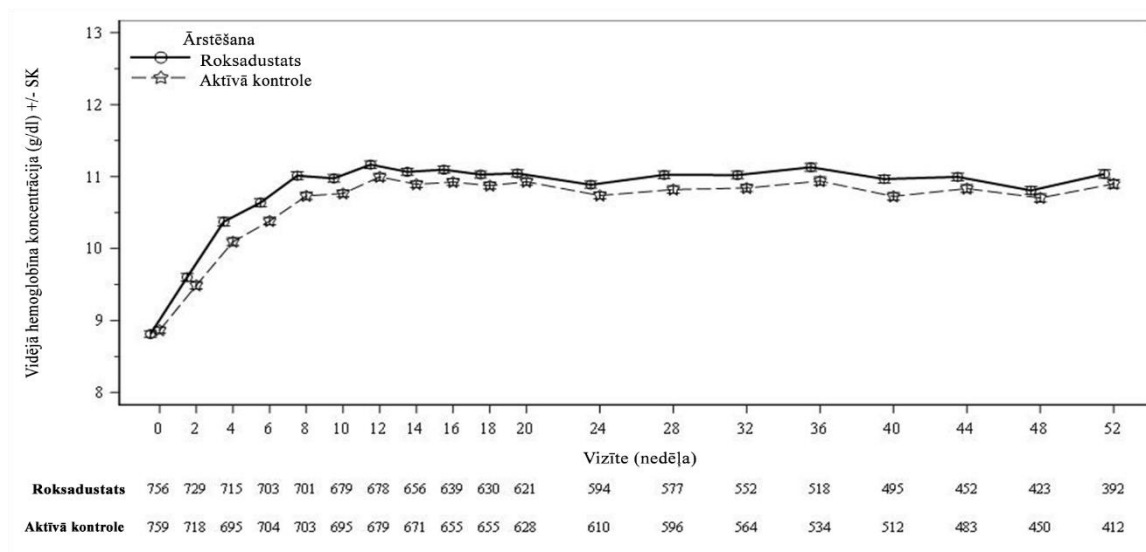
^bHb izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli līdz 28. – 36. nedēļai.

DA HNS pacienti

Hb kurss ārstēšanas laikā

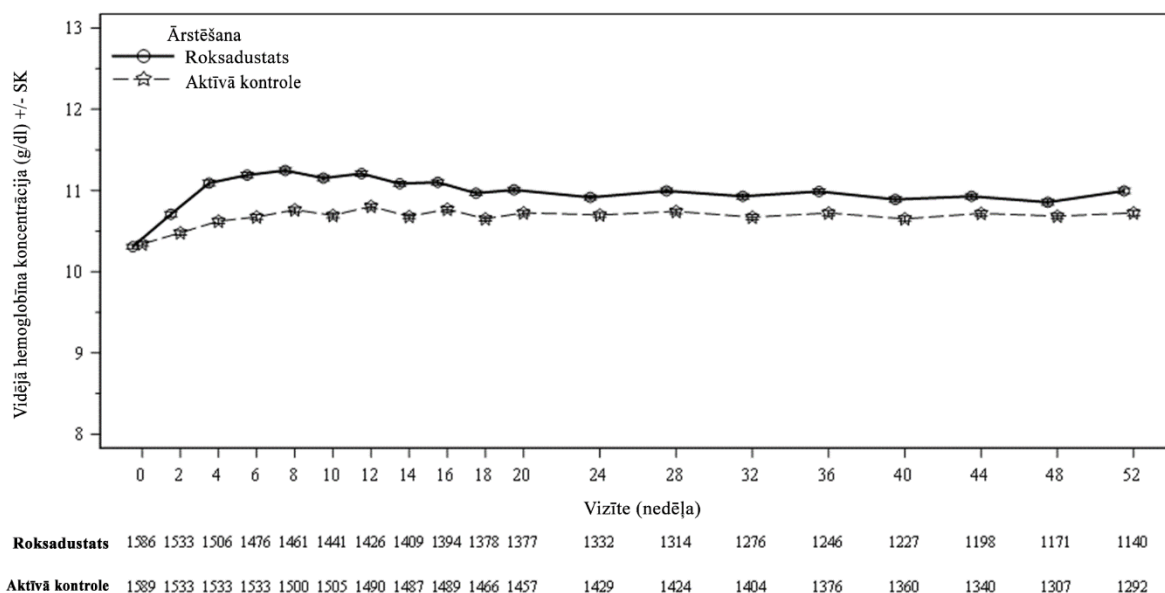
Klīniskajos pētījumos rokssadustats efektīvi palīdzēja sasniegt un uzturēt mērķa Hb līmeni (10 – 12 g/dl) HNS pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, neatkarīgi no iepriekšējās ārstēšanas ar ESL (skatīt 2. un 3. attēlu).

2. attēls. Vidējā (SK) Hb koncentrācija (g/dl) laika gaitā līdz 52. nedēļai (PAK); ID DA apakšgrupa (Hb korekcija)



DA: no dialīzes atkarīgs; PAK: pilnās analīzes kopa; Hb: hemoglobīns; ID: incidents; SK: standartklūda.

3. attēls. Vidējā (SK) Hb koncentrācija (g/dl) laika gaitā līdz 52. nedēļai (PAK); stabila DA apakšgrupa (ESL konversija)



DA: no dialīzes atkarīgs; ESL: eritropoēzi stimulējošs līdzeklis; PAK: pilnās analīzes kopa; Hb: hemoglobīns; SK: standartklūda.

Galvenie Hb efektivitātes mērķa kritēriji DA HNS pacientiem

DA pacientiem, kuriem nepieciešama anēmijas ārstēšana Hb korekcijas nolūkā, un tiem, kuri pārgājuši no ārstēšanas ar ESL, tika novērota Hb paaugstināšanās no sākotnējā stāvokļa līdz 28. – 36. nedēļai roksadustata grupā; šī paaugstināšanās bija salīdzināma ar ESL grupā novēroto un pārsniedza iepriekš noteikto līdzvērtības robežu -0,75 g/dl. Pacientu īpatsvars, kuriem panāca Hb atbildes reakciju pirmo 24 nedēļu laikā, bija līdzīgs roksadustata un ESL grupās (skatīt 6. tabulu).

6. tabula. Galvenie Hb efektivitātes mērķa kritēriji (DA)

Populācija	DA pacienti			
Nosacījumi	Hb korekcija		ESL konversija	
Mērķa kritērijs/ rādītājs	ID DA apvienotā grupa		Stabils DA apvienotā grupa	
	Roksadustats n = 756	ESL n = 759	Roksadustats n = 1 379	ESL n = 1 417
Hb izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (g/dl)				
Vidējais (SN) sākotnējā stāvoklis	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
Vidējās (SN) ISS	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
Vidējais MK	2,17	1,89	0,58	0,28
MK vidējā atšķirība [95% TI]	0,28 [0,110; 0,451]		0,30 [0,228; 0,373]	
p vērtība	0,0013		< 0,0001	
Pacientu īpatsvars, kuriem panākta Hb atbildes reakcija ^{a, b}				
Pacienti ar atbildes reakciju, n (%)	453 (59,9)	452 (59,6)	978 (70,9)	959 (67,7)
[95% TI]	[56,3; 63,4]	[56,0; 63,1]	[68,4; 73,3]	[65,2; 70,1]
Īpatsvara atšķirība [95% TI]	0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
Izredžu attiecība [95% TI])	NV		NV	
p vērtība	NV		NV	

ISS: izmaiņas no sākotnējā stāvokļa; TI: ticamības intervāls; HNS: hroniska nieru slimība; DA: no dialīzes atkarīgs; ESL: eritropoēzi stimulējošs līdzeklis; PAK: pilnās analīzes kopa; Hb: hemoglobīns;

ID: incidents; MK: mazākie kvadrāti; NV: nav veikts; PPK: protokolam atbilstoša kopa; SN: standarta novirze.

^a Hb mērķa diapazonā 10,0 – 12,0 g/dl 28. – 36. nedēļā, nesaņemot glābējterapiju 6 nedēļaspirms un šī 8 nedēļu novērtēšanas perioda laikā.

^b ID DA apvienotās grupas dati tika analizēti tikai par 28. – 52. nedēļu.

Glābšanas terapija, EM pārliešana un dzelzs intravenozi

Ārstēšanas ar roksadustatu ietekme uz glābējterapiju, EM pārliešanu un dzelzi intravenozi ir norādīta 7. tabulā (DN) un 8. tabulā (DA). Klīniskajos pētījumos roksadustats samazināja hepcidīna (dzelzs metabolisma regulētājs) un feritīna koncentrāciju, paaugstināja dzelzs koncentrāciju serumā, kamēr transferīna piesātinājums bija stabils; visi šie faktori laika gaitā tika novērtēti kā dzelzs statusa indikatori.

Zema blīvuma lipoproteīna (ZBL) holesterīns

Ārstēšanas ar roksadustatu ietekme uz ZBL holesterīnu ir norādīta 7. un 8. tabulā. Ar roksadustatu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo vai ESL, pazeminājās vidējā ZBL un augsta blīvuma lipoproteīna (ABL) holesterīna līmenis. Ietekme uz ZBL holesterīnu bija izteiktāka, izraisot ZBL/ABL attiecības samazināšanos, un tika novērota neatkarīgi no statīnu lietošanas.

7. tabula. Citi efektivitātes mērķa kritēriji: glābējterapijas lietošana, ikmēneša dzelzs lietošana intravenozi un ZBL holesterīna izmaiņas no sākotnējā stāvokļa (DN)

Populācija	DN HNS pacienti			
Intervence	Korekcija		Korekcija	
Mērķa kritērijs/rādītājs	DN apvienotā grupa (PAK)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Roksdustats n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roksdustats n = 322	Darbepoetīns, alfa n = 292
Glābējterapiju saņēmušo pacientu skaits, n (%)*	211 (8,9)	580 (31,1)	NV	
EM	118 (5,0)	240 (12,9)		
Dzelzs i/v	50 (2,1)	90 (4,8)		
ESL	48 (2,0)	257 (13,8)		
SR	10,4	41,0		
Riska attiecība	0,19		NV	
95% TI	0,16; 0,23			
p vērtība	< 0,0001			
Pacientu skaits, kas saņēma dzelzi i.v., n (%)†	NV		20 (6,2)	37 (12,7)
SR			9,9	21,2
Riska attiecība			0,45	
95% TI			0,26; 0,78	
p vērtība			0,004	
ZBL holesterīna izmaiņas no sākotnējā stāvokļa (mmol/l) 12. – 28. nedēļā‡				

Populācija	DN HNS pacienti			
Intervence	Korekcija		Korekcija	
Mērķa kritērijs/rādītājs	DN apvienotā grupa (PAK)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Roksadustats n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roksadustats n = 322	Darbepoetīns, alfa n = 292
Analīze, izmantojot ANCOVA				
Vidējais MK	-0,446	0,066	-0,356	0,047
95% TI	-0,484; -0,409	0,017; 0,116	-0,432; -0,280	-0,033; 0,127
MK vidējā atšķirība (R salīdzinājuma zāles)	-0,513		-0,403	
95% TI	-0,573; -0,453		-0,510; -0,296	
<i>p</i> vērtība	< 0,0001		< 0,001	

Norādītās *p* vērtības DN apvienotai grupai ir nominālās *p* vērtības.

ANCOVA: kovariācijas analīze; TI: ticamības intervāls; ESL: eritropoēzi stimulējošs līdzeklis;

PAK: pilnās analīzes kopa; SR: sastopamības rādītājs (uz 100 pacientiem gadā, kas ir pakļauti riskam); i.v.: intravenozs; ZBL: zema blīvuma lipoproteīns; MK: mazākie kvadrāti; NV: nav veikts; DN: no dialīzes neatkarīgs; R: roksadustats; EM: eritrocītu masa.

* Lietošanā glābējterapijā DN apvienotā grupa tika analizēta līdz 52. nedēļai.

† 1. – 36. nedēļu laikā.

‡ Pētījumā OLYMPUS (D5740C00001) ZBL holesterīna izmaiņas no sākotnējā stāvokļa tika novērtētas tikai līdz 24. nedēļai.

8. tabula. Citi efektivitātes mērķa kritēriji: glābējterapijas lietošana, ikmēneša dzelzs lietošana intravenozi un ZBL holesterīna izmaiņas no sākuma stāvokļa (DA)

Populācija	DA HNS pacienti			
Intervence	Korekcija		Konversija	
	ID DA apvienotā grupa (PAK)		Stabils DA apvienotā grupa (PAK)	
Mērķa kritērijs/ rādītājs	Roksdustats n = 756	ESL n = 759	Roksdustats n = 1 586	ESL n = 1 589
Vidējais ikmēneša dzelzs i/v 28. – 52. nedēļā (mg)*				
n	606	621	1 414	1 486
Vidējais (SN)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
ZBL holesterīna izmaiņas no sākotnējā stāvokļa (mmol/l) 12. – 28. nedēļā				
Analīze, izmantojot ANCOVA				
Vidējais MK	-0,610	-0,157	-0,408	-0,035
95% TI	-0,700; -0,520	-0,245; -0,069	-0,449; -0,368	-0,074; 0,003
MK vidējā atšķirība (R salīdzinājuma zāles)	-0,453		-0,373	
95% TI	-0,575; -0,331		-0,418; -0,328	
p vērtība	< 0,0001		< 0,0001	

Norādītās *p* vērtības ID DA un stabilajam DA apvienotām grupām ir nominālās *p* vērtības.

ANCOVA: kovariācijas analīze; TI: ticamības intervāls; HNS: hroniska nieru slimība; DA: no dialīzes atkarīgs; ESL: eritropoēzi stimulējošs līdzeklis; PAK: pilnās analīzes kopa; ID: incidenta dialīze; i/v: intravenozs; ZBL: zema blīvuma lipoproteīns; MK: mazākie kvadrāti; R: rokssadustats.

*Laika periods pētījumam PYRENEES (1517-CL-0613) bija līdz 36. nedēļai, un laika periods pētījumam ROCKIES (D5740C0002) bija no 36. nedēļas līdz pētījuma beigām.

Dialīzes pētījumā SIERRAS (FGCL-4592-064) eritrocītu masas pārliešanu ārstēšanas laikā saņēma nozīmīgi mazāks pacientu īpatsvars rokssadustata grupā, salīdzinot ar EPO alfa grupu (attiecīgi 12,5%, salīdzinot ar 21,1%); skaitliskais samazinājums nebija statistiski nozīmīgs ROCKIES (D5740C00002) pētījumā (9,8%, salīdzinot ar 13,2%).

Pacientu, kuriem neveic dialīzi, ziņotie rezultāti

Pētījumā DOLOMITES (1517-CL-0610) tika pierādīta darbepoetīnam alfa līdzvērtīga rokssadustata iedarbība attiecībā uz SF-36 PF un SF-36 VT.

Pacientu, kuriem veic dialīzi, ziņotie rezultāti

Pētījumā PYRENEES (1517-CL-0613) tika pierādīta ESL līdzvērtīga rokssadustata iedarbība attiecībā uz SF-36 PF un SF-36 VT izmaiņām no sākotnējā stāvokļa līdz 12. – 28. nedēļai.

Klīniskais drošums

Apvienoto, apsvērto kardiovaskulāro notikumu meta analīze

3. fāzes pētījumu programmā 8 984 pacientiem tika veikta apsvērto nozīmīgāko nevēlamo kardiovaskulāro notikumu (MACE – *major adverse cardiovascular events*: visu cēloņu mirstības [VCM], miokarda infarkta un insulta apvienojums) un MACE+ (VCM, miokarda infarkta, insulta un hospitalizācijas nestabilas stenokardijas vai sirds mazspējas dēļ, apvienojums) meta analīze.

MACE, MACE+ un VCM rezultāti ir norādīti trim datu kopām, izmantojot apvienoto riska attiecību (RA) un tās 95% ticamības intervālu (TI). Trīs datu kopas ietver:

- apvienoto placebo kontrolētu Hb korekcijas datu kopu DN pacientiem (iekļauti pacienti no pētījumiem OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) un ALPS (1517-CL-0608); skatīt 4. tabulu);
- apvienoto ESL kontrolētu Hb korekcijas datu kopu DN un ID DA pacientiem (iekļauti pacienti no pētījumiem DOLOMITES (1517-CL-0610), HIMALAYAS (FGCL-4592-063) un ID DA

- pacienti no pētījumiem SIERRAS (FGCL-4592-064) un ROCKIES (D5740C00002); skatīt 4. tabulu);
- apvienoto ESL kontrolētu ESL konversijas datu kopu DA pacientiem ar stabilu stāvokli (iekļauti pacienti no pētījuma PYRENEES (1517-CL-0613) un DA pacienti ar stabilu stāvokli no pētījumiem ROCKIES (D5740C00002) un SIERRAS (FGCL-4592-064); skatīt 4. tabulu).

MACE, MACE+ un VCM no dialīzes neatkarīgu HNS pacientu placebo kontrolētajā Hb korekcijas kopā

DN pacientiem MACE, MACE+ un VCM analīzē ārstēšanas laikā tika iekļauti visi dati no pētāmās terapijas sākuma līdz 28 novērošanas dienām pēc ārstēšanas beigām. Ārstēšanas laika analīzē izmantoja Koksas (Cox) modeli, ko cenzēšanas varbūtībai novērtēja apgriezti (*IPCW - inverse probability censoring weighted* metode) un kura mērķis ir koriģēt kontroles laika atšķirības starp roksadustatu un placebo, ieskaitot noteiktos paaugstināta un zāļu lietošanas priekšlaicīgu pārtraukšanas riska veicinātājus, īpaši aprēķinātā glomerulu filtrācijas ātruma (aGFĀ) noteicošos faktorus un Hb sākotnējā stāvoklī un laika gaitā. Joprojām nav skaidrs, vai, izmantojot šo modeli, ir kāds atlikušais jāucēfaktors. Ārstēšanas analīzes laikā RA bija 1,26; 1,17 un 1,16 (skatīt 9. tabulu). ITT (*intention to treat*) analīzē tika iekļauti visi dati no pētāmās terapijas sākuma līdz pēc ārstēšanas drošuma novērošanas beigām. ITT analīze ir iekļauta, lai attēlotu riska sadalījuma nelīdzsvarotību par labu placebo laika analīzē, tomēr ITT analīze kopumā liecina par pētāmo zāļu ārstnieciskās iedarbības samazināšanos, un šajā ITT analīzē nevar pilnībā izslēgt sistēmiskas kļūdas, jo īpaši tāpēc, ka ESL glābējterapija tika uzsākta pēc pētījuma ārstēšanas pārtraukšanas. RA bija 1,10; 1,07 un 1,08 ar 95% TI augšējo robežu attiecīgi 1,27; 1,21 un 1,26.

9. tabula. KV drošums un mirstība placebo kontrolētajā Hb korekcijas DN apvienotajā grupā

	MACE		MACE+		VCM	
	Roksdustats n = 2 386	Placebo n = 1 884	Roksdustats n = 2 386	Placebo n = 1 884	Roksdustats n = 2 386	Placebo n = 1 884
Ārstēšanas laikā						
Pacientu skaits, kuriem bija notikumi (%)	344 (14,4)	166 (8,8)	448 (18,8)	242 (12,8)	260 (10,9)	122 (6,5)
FAIR	8,7	6,8	11,6	10,1	6,4	5,0
RA (95% TI)	1,26 (1,02; 1,55)		1,17 (0,99; 1,40)		1,16 (0,90; 1,50)	
ITT						
Pacientu skaits, kuriem bija notikumi (%)	480 (20,1)	350 (18,6)	578 (24,2)	432 (22,9)	400 (16,8)	301 (16)
FAIR	10,6	10,3	13,2	13,2	8,3	8,1
RA (95% TI)	1,10 (0,96; 1,27)		1,07 (0,94; 1,21)		1,08 (0,93; 1,26)	

VCM: visu cēloņu mirstība; VCM ir MACE/MACE+ sastāvdaļa; TI: ticamības intervāls; FAIR: pēc novērošanas koriģētais sastopamības rādītājs (*follow-up adjusted incidence rate*) (pacientu skaits, kuriem bija notikums/100 pacientgadi); RA: riska attiecība; ITT: ārstēšanai paredzētā populācija; MACE: nozīmīgs nevēlams kardiovaskulārais notikums (nāve, neletāls miokarda infarkts un/vai insults); MACE+: nozīmīgs nevēlams kardiovaskulārais notikums, ieskaitot hospitalizāciju nestabilas stenokardijas un/vai sastrēguma sirds mazspējas dēļ.

MACE, MACE+ un VCM no dialīzes neatkarīgu un incidenta dialīzes atkarīgu HNS pacientu ESL kontrolētajā Hb korekcijas kopā

DN un ID DA pacientiem Hb korekcijas gadījumā sākotnējā stāvokļa rādītāji un ārstēšanas pārtraukšanas rādītāji bija salīdzināmi apvienotajā roksadustata pacientu un ESL pacientu kopā. MACE, MACE+ un ārstēšanas laikā novēroto VCM analīze uzrādīja RA 0,79; 0,78 un 0,78 ar 95% TI augšējo robežu attiecīgi 1,02; 0,98 un 1,05 (skatīt 10. tabulu). HNS pacientiem, kuriem nepieciešama Hb korekcija, ārstēšanas laika analīzē netika atrasti pierādījumi par paaugstinātu kardiovaskulārā drošuma vai mirstības risku, lietojot roksadustatu, salīdzinājumā ar ESL.

10. tabula. KV drošums un mirstība ESL kontrolētajā Hb korekcijas apvienotajā grupā

	MACE		MACE+		VCM	
	Roksdustats n = 1 083	ESL n = 1 059	Roksdustats n = 1 083	ESL n = 1 059	Roksdustats n = 1 083	ESL n = 1 059
Ārstēšanas laikā						
Notikumu skaits (%)	105 (9,7)	136 (12,8)	134 (12,4)	171 (16,1)	74 (6,8)	99 (9,3)
SR	6,5	8,2	8,3	10,3	4,6	6,0
RA (95% TI)	0,79 (0,61; 1,02)		0,78 (0,62; 0,98)		0,78 (0,57; 1,05)	

VCM: visu cēloņu mirstība; VCM ir MACE/MACE+ sastāvdaļa; TI: ticamības intervāls; ESL: eritropoēzi stimulējošs līdzeklis; RA: riska attiecība; SR: sastopamības rādītājs (pacientu skaits, kuriem bija notikums/100 pacientgadi); MACE: liels nevēlams kardiovaskulārais notikums (nāve, neletāls miokarda infarkts un/vai insults); MACE+: liels nevēlams kardiovaskulārais notikums, ieskaitot hospitalizāciju nestabilas stenokardijas un/vai sastrēguma sirds mazspējas dēļ.

MACE, MACE+ un VCM no dialīzes atkarīgu HNS pacientu ar stabilu stāvokli ESL kontrolētajā ESL konversijas kopā

DA pacientiem ar stabilu stāvokli, kuri pāriet no ESL, MACE, MACE+ un ārstēšanas laikā novērotās VCM analīzes rezultāti uzrādīja RA 1,18; 1,03 un 1,23 ar RA 95% TI augšējo robežu attiecīgi 1,38; 1,19 un 1,49 (skatīt 11. tabulu). Rezultāti 11. tabulā jāinterpretē piesardzīgi, jo pacienti, kurus iedalīja rokssadustata grupā, pētījuma sākumā pārgāja no ESL, un raksturīgā riska ietekme, pārejot uz jebkādu jaunu ārstēšanas līdzekli, salīdzinot ar ārstēšanas līdzekļa lietošanas turpināšanu, kad Hb līmenis ir stabilizējies, var darboties kā jaucefaktors attiecībā uz novērotajiem rezultātiem, un tādējādi ārstēšanas iedarbības novērtējuma salīdzinājums nav ticami nosakāms.

11. tabula. KV drošums un mirstība DA pacientu ar stabilu ESL kontrolētajā pāriešanas no ESL stāvokli grupā

	MACE		MACE+		VCM	
	Roksdustats n = 1 594	ESL n = 1 594	Roksdustats n = 1 594	ESL n = 1 594	Roksdustats n = 1 594	ESL n = 1 594
Ārstēšanas laikā						
Pacientu skaits, kuriem bija notikumi (%)	297 (18,6)	301 (18,9)	357 (22,4)	403 (25,3)	212 (13,3)	207 (13,0)
SR	10,4	9,2	12,5	12,3	7,4	6,3
RA (95% TI)	1,18 (1,00; 1,38)		1,03 (0,90; 1,19)		1,23 (1,02; 1,49)	

VCM: visu cēloņu mirstība; VCM ir MACE/MACE+ sastāvdaļa; TI: ticamības intervāls; ESL: eritropoēzi stimulējošs līdzeklis; RA: riska attiecība; SR: sastopamības rādītājs (pacientu skaits, kuriem bija notikums/100 pacientgadi); MACE: liels nevēlams kardiovaskulārais notikums (nāve, neletāls miokarda infarkts un/vai insults); MACE+: liels nevēlams kardiovaskulārais notikums, ieskaitot hospitalizāciju nestabilas stenokardijas un/vai sastrēguma sirds mazspējas dēļ.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Rokssadustata iedarbība plazmā (laukums zem zāļu koncentrācijas plazmā - laika līknes [AUC] un maksimālā koncentrācija plazmā [C_{max}]) ir devai proporcionāla ieteicamās terapeitiskās devas robežās. Lietojot devu trīs reizes nedēļā, rokssadustata koncentrāciju līdzsvara stāvoklis plazmā tiek sasniegts vienas nedēļas laikā (3 devas) ar minimālu uzkrāšanos. Rokssadustata farmakokinētiskās īpašības laika gaitā nemainās.

Uzsūkšanās

Maksimālā koncentrācija plazmā ($C_{\max}$) parasti tiek sasniegta 2 stundas pēc devas lietošanas tukšā dūšā. Lietojot roksadustatu kopā ar uzturu, $C_{\max}$ samazinājās par 25%, bet AUC nemainījās, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Līdz ar to roksadustatu var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Roksdustatam ir augsta afinitāte pret cilvēka plazmas proteīniem (aptuveni 99%), pārsvarā pret albumīnu. Roksdustata koncentrācijas asinīs un plazmā attiecība ir 0,6. Šķietamās izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir 24 l.

Biotransformācija

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, roksadustats ir CYP2C8 un UGT1A9 enzīmu, kā arī BCRP, OATP1B1, OAT1 un OAT3 substrāts. Roksdustats nav OATP1B3 vai P-gp substrāts. Roksdustats galvenokārt tiek metabolizēts par hidroksiroksadustatu un roksadustata-O-glikuronīdu. Neizmainīts roksadustats bija galvenais cirkulējošais komponents cilvēka plazmā; neviens nosakāms metabolīts cilvēka plazmā neveidoja vairāk par 10% no kopējās ar zālēm saistītā materiāla iedarbības, un netika novēroti cilvēkam specifiski metabolīti.

Eliminācija

Roksdustata vidējais efektīvais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir aptuveni 15 stundas pacientiem ar HNS.

Roksdustata šķietamais kopējais organisma klīrenss (KL/F) ir 1,1 l/st. pacientiem ar HNS bez dialīzes un 1,4 l/st. pacientiem ar HNS ar dialīzi. Hemodialīzes laikā roksadustats un tā metabolīti netiek izvadīti nozīmīgā daudzumā.

Veseliem indivīdiem iekšķīgi lietojot radioaktīvi iezīmēto roksadustatu, vidējā atgūtā radioaktivitāte bija 96% (50% fēcēs, 46% urīnā). Fēcēs 28% no devas izdalījās neizmainīta roksadustata veidā. Mazāk par 2% no devas izdalījās urīnā neizmainīta roksadustata veidā.

Īpašas pacientu grupas

Vecuma, dzimuma, ķermeņa masas un rases ietekme

Netika novērotas klīniski nozīmīgas roksadustata farmakokinētikas atšķirības atkarībā no vecuma (≥ 18), dzimuma, rases, ķermeņa masas, nieru darbības ($eGFR$ – aprēķināts glomerulu filtrācijas ātrums) vai dialīzes statusa pieaugušiem pacientiem ar HNS izraisītu anēmiju.

Hemodialīze

No dialīzes atkarīgiem HNS pacientiem netika novērotas nozīmīgas farmakokinētikas rādītāju vērtību atšķirības, lietojot roksadustatu 2 stundas pirms vai 1 stundu pēc hemodialīzes. Dialīze ir nenozīmīga daļa no roksadustata kopējā klīrensa.

Aknu darbības traucējumi

Pēc vienas 100 mg roksadustata devas lietošanas vidējais roksadustata AUC bija par 23% lielāks un vidējās $C_{\max}$ bija par 16% zemāka indivīdiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* B klase) un normālu nieru darbību, salīdzinot ar indivīdiem ar normālu aknu un nieru darbību. Indivīdiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* B klase) un normālu

nieru darbību novēroja nesaistīta roksadustata AUC_{inf} palielināšanos (+70%), salīdzinot ar veseliem indivīdiem.

Roksdustata farmakokinētika indivīdiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* C klase) nav pētīta.

Zāļu mijiedarbība

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, roksadustats ir CYP2C8, BCRP, OATP1B1 un OAT3 inhibitors (skatīt 4.5. apakšpunktu). Roksdustata vienlaicīga lietošana neietekmēja roziglitazona (vidēji jutīgs CYP2C8 substrāts) farmakokinētiskās īpašības. Roksdustats var būt zarnu, bet ne aknu UGT1A1 inhibitors, un klīniski nozīmīgās koncentrācijās tas neuzrādīja citu CYP metabolizējošo enzīmu vai transportieru inhibēšanu vai CYP enzīmu inducēšanu. Iekšķīgi lietojamā absorbējošā ogle vai omeprazols klīniski nozīmīgi neietekmē roksadustata farmakokinētiku. Klopidoģrels neietekmē roksadustata iedarbību pacientiem ar HNS.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi

26 nedēļu intermitējošo atkārtotu devu pētījumā ar *Sprague-Dawley* vai *Fisher* žurkām roksadustata deva, kas par aptuveni 4 – 6 reizēm pārsniedz kopējo AUC maksimālās cilvēkam ieteicamās devas (MCID – *Maximum Recommended Human Dose*) gadījumā, izraisīja histopatoloģiskas izmaiņas, tai skaitā aortas un atriointervikulāro vārstuļu (*A-V*) valvulopātijas. Šī atrade bija izdzīvojušiem dzīvniekiem nonāvēšanas brīdī, kā arī mirstošiem dzīvniekiem, kurus nonāvēja priekšlaicīgi. Turklāt atrade bija pilnībā neatgriezeniska, jo tika novērota arī dzīvniekiem 30 dienu atkopšanās perioda beigās.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos ar veseliem dzīvniekiem novēroja pastiprinātu farmakoloģisko iedarbību, kas izraisīja pārmērīgu eritropoēzi.

Žurkām tika novērotas hematoloģiskas izmaiņas, piemēram, cirkulējošo trombocītu skaita samazināšanos, kā arī aktivizētā parciālā tromboplastīna laika un protrombīna laika pagarināšanos, kas, lietojot MCID, aptuveni 2 reizes pārsniedza kopējo AUC. Trombi tika novēroti kaulu smadzenēs (sistēmiskā iedarbība aptuveni 7 reizes pārsniedz kopējo AUC žurkām, lietojot MCID), nierēs (sistēmiskā iedarbība aptuveni 5 – 6 reizes pārsniedz kopējo AUC, lietojot MCID žurkām), plaušās (sistēmiskā iedarbība aptuveni 8 un 2 reizes pārsniedz kopējo AUC, lietojot MCID attiecīgi žurkām un makaku sugas pērtiķiem) un sirdī (sistēmiskā iedarbība aptuveni 4 – 6 reizes pārsniedz kopējo AUC, lietojot MCID žurkām).

Smadzeņu drošums

26 nedēļu intermitējošo atkārtotu devu pētījumā ar *Sprague-Dawley* žurkām vienam dzīvniekam, aptuveni 6 reizes pārsniedzot kopējo AUC, lietojot MCID, bija smadzeņu nekrozes un gliozes histoloģiska atrade. *Fisher* žurkām, kas tika ārstētas tikpat ilgi, kopumā četriem dzīvniekiem, aptuveni 3 – 5 reizes pārsniedzot kopējo AUC, lietojot MCID, atklāja smadzeņu/hipokampa nekrozi.

Makaka sugas pērtiķiem, kuri intermitējoši lietoja roksadustatu 22 vai 52 nedēļas, nebija līdzīgas atrades, ja sistēmiskā iedarbība līdz pat aptuveni 2 reizes pārsniedza kopējo AUC, lietojot MCID.

Kancerogenitāte un mutagenitāte

Roksdustatam bija negatīvs *in vitro* Eimsa mutagenitātes tests, *in vitro* hromosomu aberācijas tests cilvēka perifēro asiņu limfocītos un *in vivo* mikrokodolu tests ar pelēm, lietojot par MCID 40 reizes lielāku devu atbilstoši cilvēkam līdzvērtīgai devai.

Kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un žurkām, dzīvnieki lietoja roksadustata klīnisko dozēšanas shēmu trīs reizes nedēļā. Roksdustata ātra klīrensa dēļ grauzējiem, sistēmiskā iedarbība nebija

pastāvīga devas lietošanas periodā. Līdz ar to iespējamā mērķim neatbilstoša kancerogēna iedarbība var būt nepietiekami novērtēta.

2 gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā ar pelēm tika novērota plaušu bronhoalveolārās karcinomas sastopamības palielināšanās mazas un lielas devas grupās (sistēmiskā iedarbība aptuveni 1 un aptuveni 3 reizes pārsniedz kopējo AUC, lietojot MCID). Mātītēm lielas devas grupā (sistēmiskā iedarbība aptuveni 3 reizes pārsniedz kopējo AUC, lietojot MCID) novēroja zemādas fibrosarkomas gadījumu nozīmīgu palielināšanos.

2 gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā ar žurkām tika novērota krūts dziedzeru adenomas sastopamības palielināšanās vidējās devas līmenī (sistēmiskā iedarbība mazāka par 1 kopējo AUC, lietojot MCID). Tomēr atrade nebija saistīta ar devu, un šī audzēja veida sastopamība bija mazāka augstākajā pārbaudītajā devas līmenī (sistēmiskā iedarbība aptuveni 2 reizes pārsniedz kopējo AUC, lietojot MCID), tāpēc to neuzskatīja par saistītu ar testējamo faktoru.

Peļu un žurku kancerogenitātes pētījumos līdzīgu atradi klīniskajos pētījumos nenovēroja.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Roksadustats neietekmēja ārstēto žurku tēviņu vai mātīšu pārošanos vai fertilitāti, ja sasniegtais līmenis pārsniedza cilvēka līmeni aptuveni 4 reizes, lietojot MCID. Tomēr žurku tēviņu NOAEL liecināja, ka samazinās sēklinieku piedēkļu un sēklas pūslīšu (kopā ar šķidrumu) masa, neietekmējot tēviņu fertilitāti. Visas ar vīrišķajiem reproduktīvajiem orgāniem saistītās atrades NOEL 1,6 reizes pārsniedza MCID. Žurku mātītēm šajā devas līmenī tika novērota nedzīvotspējīgu embriju un pēcimplantācijas zaudējumu skaita palielināšanās, salīdzinot ar kontroldzīvniekiem.

Žurku un trušu reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumu rezultāti uzrādīja augļa vai jaundzimušā vidējās ķermeņa masas samazināšanos, placentas vidējās masas palielināšanos, abortu skaita un jaundzimušo mirstības palielināšanos.

Grūsnām *Sprague-Dawley* žurkām, kas kopš implantācijas līdz cieto aukslēju šķeltnes (7. – 17. gestācijas dienā) slēgšanai lietoja roksadustatu katru dienu, tika novērota samazināta augļa ķermeņa masa un skeleta izmaiņu palielināšanās, aptuveni 6 reizes pārsniedzot kopējo AUC, lietojot MCID. Roksadustats neietekmēja augļa izdzīvošanu pēc implantācijas.

Grūsni Jaunzēlandes truši lietoja roksadustatu katru dienu no gestācijas 7. dienas līdz 19. dienai, un 29. gestācijas dienā tika veikts ķeizargrieziens. Lietojot roksadustatu, ja sistēmiskā iedarbība līdz 3 reizes pārsniedza kopējo AUC, lietojot MCID, nenovēroja atradi embrijam/auglim. Tomēr vienai mātītei notika aborts, sasniedzot aptuveni vienkārtīgu kopējo AUC, lietojot MCID, un 2 mātītēm notika aborts, sasniedzot aptuveni par 3 reizēm lielāku kopējo AUC, lietojot MCID; mātītēm ar abortu tika novērots novājināts ķermeņa stāvoklis.

Perinatālā/postnatālā attīstības pētījumā ar *Sprague-Dawley* žurkām grūsnas mātītes katru dienu lietoja roksadustatu no gestācijas 7. dienas līdz laktācijas 20. dienai. Laktācijas periodā to mātīšu jaundzimušajiem, kuras lietoja roksadustatu devās, kas aptuveni 2 reizes pārsniedza kopējo C_{max} , lietojot MCID, bija augsta mirstība periodā pirms nošķiršanas, un tie tika eitanazēti nošķiršanas brīdī. Jaundzimušiem, kuru mātītes lietoja roksadustatu devās, kas izraisīja aptuveni 3 reizes lielāku sistēmisko iedarbību nekā iedarbība cilvēkam, lietojot MCID, bija nozīmīgi samazināta 21 dienas izdzīvošana pēc dzimšanas (laktācijas indekss), salīdzinot ar kontrolmetienu jaundzimušajiem.

Krusteniskā audzināšanas pētījumā visizteiktākā iedarbība uz žurku mazuļu izdzīvošanu tika novērota jaundzimušajiem, kas pakļauti roksadustata iedarbībai tikai pēc dzimšanas, un to jaundzimušo izdzīvošana, kuri bija pakļauti roksadustata iedarbībai līdz dzemdībām, bija zemāka nekā jaundzimušajiem, kuri nebija pakļauti iedarbībai.

Krusteniskā audzināšanas pētījumā, kurā iedarbībai nepakļauto žurku jaundzimušie tika nodoti audzināšanā mātītēm, kas tika ārstētas ar roksadustatu (cilvēkam līdzvērtīgu devu, kas aptuveni 2 reizes pārsniedz MCID), roksadustats tika atklāts jaundzimušo plazmā, kas liecina par zāļu

izdalīšanos pienā. Šo mātīšu pienā bija roksadustats. Jaundzimušiem, kuri tika pakļauti roksadustatu saturoša piena iedarbībai, bija mazāks izdzīvošanas rādītājs (85,1%), salīdzinot ar neārstēto mātīšu jaundzimušajiem, kas tika nodoti audzināšanā neārstētām mātītēm (98,5% izdzīvošanas rādītājs). Laktācijas periodā roksadustata iedarbībai pakļauto izdzīvojušo jaundzimušo vidējā ķermeņa masa arī bija mazāka nekā kontrolgrupas jaundzimušajiem (nav iedarbības *in utero* — nav iedarbības pienā).

Kardiovaskulārais drošums

Kardiovaskulārā drošuma farmakoloģijas pētījumā tika novērota sirdsdarbības paātrināšanās pēc vienas 100 mg/kg roksadustata devas lietošanas pērtiķiem. Iedarbību uz hERG vai EKG nenovēroja. Papildu drošuma farmakoloģijas pētījumi ar žurkām liecināja, ka roksadustats samazina kopējo perifēro pretestību, kam seko reflektora sirdsdarbības paātrināšanās, ja iedarbība aptuveni sešas reizes pārsniedz iedarbību, lietojot MCID.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze (E460 (i))
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Povidons (E1201)
Magnija stearāts (E470b)

Tabletes apvalks

Polivinilspirts (E1203)
Talks (E553b)
Makrogols (E1521)
Alūra sarkanā AC alumīnija laka (E129)
Titāna dioksīds (E171)
Lecitīns (sojas) (E322)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Perforēti PVH/alumīnija blisteri ar vienu devu kontūrligzdā kartona kastītēs.

Iepakojuma lielumi

12 x 1 apvalkotās tabletes
36 x 1 apvalkotās tabletes

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

12 x 1 apvalkotās tabletes

EU/1/21/1574/001 – 005

36 x 1 apvalkotās tabletes

EU/1/21/1574/006 – 010

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 18. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2026. gada 30. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Nīderlande

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Evrenzo 20 mg apvalkotās tabletes
roxadustatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg roksadustata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, nelielu daudzumu sojas lecitīna un alūra sarkanā AC alumīnija laku (E129). Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

12 x 1 apvalkotā tablete
36 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Tabletes nedrīkst košļāt, salauzt vai sasmalcināt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1574/001 12 apvalkotās tabletes
EU/1/21/1574/006 36 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

evrenzo 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Evrenzo 20 mg tabletes
roxadustatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Astellas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Evrenzo 50 mg apvalkotās tabletes
roxadustatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg roksadustata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, nelielu daudzumu sojas lecitīna un alūra sarkanā AC alumīnija laku (E129). Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

12 x 1 apvalkotā tablete
36 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Tabletes nedrīkst košļāt, salauzt vai sasmalcināt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1574/002 12 apvalkotās tabletes
EU/1/21/1574/007 36 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

evrenzo 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Evrenzo 50 mg tabletes
roxadustatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Astellas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Evrenzo 70 mg apvalkotās tabletes
roxadustatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 70 mg roksadustata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, nelielu daudzumu sojas lecitīna un alūra sarkanā AC alumīnija laku (E129). Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

12 x 1 apvalkotā tablete
36 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Tabletes nedrīkst košļāt, salauzt vai sasmalcināt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1574/003 12 apvalkotās tabletes
EU/1/21/1574/008 36 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

evrenzo 70 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Evrenzo 70 mg tabletes
roxadustatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Astellas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Evrenzo 100 mg apvalkotās tabletes
roxadustatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg roksadustata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, nelielu daudzumu sojas lecitīna un alūra sarkanā AC alumīnija laku (E129). Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

12 x 1 apvalkotā tablete
36 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Tabletes nedrīkst košļāt, salauzt vai sasmalcināt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1574/004 12 apvalkotās tabletes
EU/1/21/1574/009 36 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

evrenzo 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Evrenzo 100 mg tabletes
roxadustatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Astellas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Evrenzo 150 mg apvalkotās tabletes
roxadustatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg roksadustata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, nelielu daudzumu sojas lecitīna un alūra sarkanā AC alumīnija laku (E129). Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

12 x 1 apvalkotā tablete
36 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Tabletes nedrīkst košļāt, salauzt vai sasmalcināt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1574/005 12 apvalkotās tabletes
EU/1/21/1574/010 36 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

evrenzo 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Evrenzo 150 mg tabletes
roxadustatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Astellas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Evrenzo 20 mg apvalkotās tabletes
Evrenzo 50 mg apvalkotās tabletes
Evrenzo 70 mg apvalkotās tabletes
Evrenzo 100 mg apvalkotās tabletes
Evrenzo 150 mg apvalkotās tabletes
roxadustatum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Evrenzo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Evrenzo lietošanas
3. Kā lietot Evrenzo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Evrenzo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Evrenzo un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Evrenzo

Evrenzo ir zāles, kas palielina sarkano asins šūnu skaitu un hemoglobīna līmeni asinīs. Tās satur aktīvo vielu roksadustatu.

Kādam nolūkam Evrenzo lieto

Evrenzo lieto, lai ārstētu pieaugušajiem simptomātisku anēmiju, kas rodas pacientiem ar hronisku nieru slimību (HNS). Anēmija ir stāvoklis, kad ir pārāk maz sarkano asins šūnu un hemoglobīna līmenis ir pārāk zems. Rezultātā organisms var nesaņemt pietiekamu skābekļa daudzumu. Anēmija var izraisīt tādus simptomus kā nogurums, vājums vai elpas trūkums.

Kā darbojas Evrenzo

Roksdustats darbojas, paaugstinot HIF līmeni; HIF ir viela organismā, kas palielina sarkano asins šūnu veidošanos, kad skābekļa līmenis ir zems. Paaugstinot HIF līmeni, zāles palielina sarkano asins šūnu veidošanos un paaugstina hemoglobīna (skābekli pārnēsājošās sarkano asins šūnu olbaltumvielas) līmeni. Tādējādi tiek uzlabota skābekļa apgāde organismā, un var mazināties anēmijas simptomi.

2. Kas Jums jāzina pirms Evrenzo lietošanas

Nelietojiet Evrenzo šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju;
- ja Jums ir alerģija pret roksadustatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir grūtniecība ilgāk nekā 6 mēnešus (ir ieteicams atturēties no šo zāļu lietošanas arī pirmajos 6 mēnešos, skatīt punktu par grūtniecību);
- ja barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Evrenzo lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir epilepsija vai kādreiz bijuši krampji vai krampju lēkmes;
- ja Jums ir infekcijas pazīmes vai simptomi, kas var ietvert drudzi, svīšanu vai drebuļus, sāpes kaklā, iesnas, elpas trūkumu, vājumu, apjukumu, klepu, vemšanu, caureju vai sāpes vēderā, dedzinošu sajūtu urinēšanas laikā, sarkanu vai sāpīgu ādu vai čūlas uz ķermeņa;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi.

Hroniska nieru slimība un anēmija var paaugstināt kardiovaskulāro notikumu un nāves risku.

Ir svarīgi ārstēt anēmiju. Ārsts kontrolēs Jūsu hemoglobīnu un arī apsvērs terapijas shēmu, jo anēmijas ārstēšana un anēmijas terapijas līdzekļu maiņa arī var negatīvi ietekmēt Jūsu kardiovaskulāro veselību.

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums rodas asins recekļi:
 1. kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze jeb DVT), kuru pazīmes var būt sāpes un/vai pietūkums kājās, krampji vai siltuma sajūta ietekmētajā kājā;
 2. plaušās (plaušu embolija jeb PE), kuru pazīmes var būt pēkšņs elpas trūkums, sāpes krūtīs (parasti pastiprinās elpojot), trauksmes sajūta, reibonis, apreibums vai ģībonis; paātrināta sirdsdarbība, klepus (reizēm ar asinīm);
 3. hemodialīzes pieejas vietā (asinsvadu pieejas tromboze jeb VPT), kas aptur asinsvadu pieejas darbību; tās pazīmes var būt pietūkums, apsārtums, ādas sacietēšana vai sabiezēšana ap pieejas vietu, izdalījumi ap pieejas vietu, vibrācijas (drebuļi) nesajūšana virs pieejas laukuma;
- ja Jums ir krampji (vai krampju lēkme) vai iespējamās brīdinājuma pazīmes par gaidāmiem krampjiem, piemēram, galvassāpes, aizkaitināmība, bailes, apjukums vai neparastas sajūtas;
- ja Jums ir infekcijas pazīmes vai simptomi, kas var ietvert drudzi, svīšanu vai drebuļus, sāpes kaklā, iesnas, elpas trūkumu, vājumu vai ģīboni, apjukumu, klepu, vemšanu, caureju vai sāpes vēderā, dedzinošu sajūtu urinēšanas laikā, sarkanu vai sāpīgu ādu vai čūlas uz ķermeņa;
- ja Jums ir insulta (cerebrovaskulāra notikuma) pazīmes un simptomi, kas ietver pēkšņu vājumu vai sejas, rokas vai kājas nejutīgumu, sevišķi vienā ķermeņa pusē, pēkšņu apjukumu, apgrūtinātu runāšanu vai saprašanu, pēkšņus redzes traucējumus vienā vai abās acīs, spēcīgas galvassāpes, samaņas zudumu vai ģīboni, krampjus (lēkmes), koordinācijas zudumu, līdzsvara zudumu.

Nepareiza lietošana var izraisīt asins šūnu skaita palielināšanos un tādējādi sabiezināt asinis. Tas var izraisīt dzīvībai bīstamus sirds vai asinsvadu traucējumus.

Bērni un pusaudži

Evrenzo nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamas informācijas par tā lietošanu šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Evrenzo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Evrenzo var ietekmēt šo zāļu iedarbību, vai arī šīs zāles var ietekmēt Evrenzo iedarbību.

Noteikti pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat vai esat lietojis kādas no šīm zālēm:

- zāles, kas pazemina fosfātu līmeni asinīs (tā saucamās fosfātu saistvielas) vai citas zāles vai uztura bagātinātājus, kas satur kalciju, dzelzi, magniju vai alumīniju (tā saucamie daudzvalentie katjoni), piemēram, sevelamēra karbonātu vai kalcija acetātu. Evrenzo jālieto vismaz 1 stundu pēc šo zāļu vai uztura bagātinātāju lietošanas. Pretējā gadījumā roksadustats pienācīgi neuzsūksies Jūsu organismā;
- zāles podagras ārstēšanai - probenecīdu;
- zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai, piemēram, simvastatīnu, atorvastatīnu vai rosuvastatīnu (sauc arī par statīniem) vai gemfibrozilu;
- citas zāles, ko lieto anēmijas ārstēšanai, piemēram, eritropoēzi stimulējošus līdzekļus (ESL).

Ja parasti lietojat kādas no šīm zālēm, ārsts var tās mainīt un izrakstīt citas zāles Evrenzo terapijas laikā.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu.

Evrenzo var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam. Evrenzo nav ieteicams lietot grūtniecības pirmajos 6 mēnešos, un to nedrīkst lietot grūtniecības pēdējos 3 mēnešus. Sievietēm, kuras lieto Evrenzo un ir reproduktīvā vecumā, jālieto efektīva kontracepcijas metode Evrenzo terapijas laikā un vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās Evrenzo devas lietošanas. Ja Jūs lietojat hormonālo kontracepciju, Jums jāizmanto arī barjeras metode, piemēram, prezervatīvs vai diafragma.

Nebarojiet bērnu ar krūti, ja Jūs ārstē ar Evrenzo. Nav zināms, vai Evrenzo izdalās mātes pienā un var kaitēt Jūsu mazulim.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Kā blakusparādība iespējami krampji (skatīt 4. punktu).

Evrenzo satur laktozi, sojas lecitīnu un alūra sarkanā AC alumīnija laku

Evrenzo satur cukuru (laktozi), nelielu daudzumu zemesriekstu, sojas lecitīna un azokrāsvielu (alūra sarkanā AC alumīnija laku). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesamība vai alerģija pret zemesriekstiem, soju vai azokrāsvielām, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Evrenzo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ārsts Jums pateiks, kādu Evrenzo devu lietot.

Ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu hemoglobīna līmeni un palielinās vai samazinās devu atbilstoši Jūsu hemoglobīna līmenim.

Evrenzo lieto iekšķīgi tablešu veidā.

Evrenzo lietošana

- Lietojiet Evrenzo devu trīs reizes nedēļā, ja ārsts nav noteicis citādi;
- Nekad nelietojiet Evrenzo secīgās dienās;
- Lietojiet Evrenzo vienās un tajās pašās trīs dienās katru nedēļu;
- Evrenzo var lietot kopā ar ēdienu vai ēdienreizi starplaikā;
- Norijiet tabletes veselas;
- Tabletes nedrīkst košļāt, salauzt vai sasmalcināt.

Lietojiet Evrenzo vismaz 1 stundu pēc tam, kad esat lietojis zāles, kas pazemina fosfātu līmeni asinīs (tā saucamās fosfātu saistvielas), vai citas zāles vai uztura bagātinātājus, kas satur kalciju, dzelzi, magniju vai alumīniju (tā saucamie daudzvalentie katjoni).

Devu grafiks

Devu grafiks: 3 reizes nedēļā

Evrenzo ir iepakots blistera iepakojumā, kurā ir zāles 4 nedēļām (12 tabletes), sadalītas 4 rindās. Katrā rindā ir zāles 1 nedēļai (3 tabletes). Pārliecinieties, ka katru nedēļu Jūs lietojat tabletes no vienas un tās pašas rindas.

Devas ir diapazonā no 20 mg trīs reizes nedēļā līdz ne vairāk ka 400 mg trīs reizes nedēļā.

Dažāds devu biežums

Izņēmuma gadījumos (pamatojoties uz Jūsu hemoglobīna līmeni) ārsts var pieņemt lēmumu samazināt Evrenzo devu līdz 20 mg divas vai vienu reizi nedēļā. Šādā gadījumā ārsts paskaidros, kurās nedēļas dienās Jums jālieto deva.

Devai nepieciešama vairāk nekā 1 tablete

Vairumā gadījumu Jums būs 1 blistera iepakojums mēnesī. Ja Jūsu devai nepieciešams vairāk nekā 1 blistera iepakojums, Jums vajadzēs izņemt tableti no katra blistera atbilstoši devas dienai. Ārsts paskaidros, kad un cik tabletes jālieto.

Ārsts kontrolēs Jūsu hemoglobīna līmeni un var uz laiku pārtraukt ārstēšanu, ja hemoglobīna līmenis būs pārāk augsts. Neatsāciet ārstēšanos, kamēr ārsts to nav teicis Jums darīt. Ārsts Jums pateiks, kāda Evrenzo deva jālieto un kad jāatsāk tās lietošana.

Ja esat lietojis Evrenzo vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu vai lielāku devu, nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Evrenzo

- Nekad nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.
- Ja līdz nākamajai iepļānotajai devai ir atlikušas vairāk nekā 24 stundas (1 diena), lietojiet izlaisto devu, tiklīdz iespējams, un nākamajā iepļānotajā diena lietojiet nākamo devu.
- Ja līdz nākamajai iepļānotajai devai atlikušas mazāk nekā 24 stundas (1 diena): nelietojiet izlaisto devu un nākamajā iepļānotajā dienā lietojiet nākamo devu.

Ja pārtraucat lietot Evrenzo

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja vien Jums to neliek ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas iespējamās blakusparādības var būt nopietnas. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem:

- asins receklis kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze jeb DVT) (bieži, var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- asins receklis plaušās (plaušu embolija) (retāk, var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- asins receklis hemodialīzes pieejas vietā (asinsvadu pieejas tromboze jeb APT), kura dēļ asinsvadu pieejas vieta tiek noslēgta vai pārstāj darboties, ja Jūs izmantojat fistulu vai implantātu dialīzes pieejai (ļoti bieži, var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- insults (cerebrovaskulārs notikums) (retāk, var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- mazs trombocītu skaits asinīs (trombocitopēnija) (bieži, var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem), kas var izraisīt neizskaidrojamus zilumus vai izsitumus ar nelieliem sarkaniem plankumiem, kas parādās uz ādas (sauc par petēhijām), ilgstošu asiņošanu no ādas griezumiem, asiņošanu no smaganām vai deguna, asinis urīnā vai fēcēs, asiņošanu acu baltumos;
- krampji un krampju brīdinājuma pazīmes (krampji vai krampju lēkmes) (bieži, var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- sepse, nopietna vai retos gadījumos dzīvībai bīstama infekcija (bieži, var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- ādas apsārtums un ādas lobīšanās uz lieliem ķermeņa laukumiem, kas var būt niezoša vai sāpīga (eksfoliatīvais dermatīts) (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināta kālija koncentrācija;
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- slikta dūša (nelabums);
- caureja;
- pietūkums šķidruma aiztures dēļ ekstremitātēs (perifērā tūska).

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- miega traucējumi (bezmiegs);
- galvassāpes;
- vemšana;
- aizcietējums;
- mazs trombocītu skaits asinīs (trombocitopēnija).

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- palielināts bilirubīna daudzums asinīs.

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- samazināta vairogdziedzera funkcija;
- paaugstināts vara līmenis asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Evrenzo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes un blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Evrenzo satur

Evrenzo 20 mg:

- Aktīvā viela ir roksadustats. Katra apvalkotā tablete satur 20 mg roksadustata.

Evrenzo 50 mg:

- Aktīvā viela ir roksadustats. Katra apvalkotā tablete satur 50 mg roksadustata.

Evrenzo 70 mg:

- Aktīvā viela ir roksadustats. Katra apvalkotā tablete satur 70 mg roksadustata.

Evrenzo 100 mg:

- Aktīvā viela ir roksadustats. Katra apvalkotā tablete satur 100 mg roksadustata.

Evrenzo 150 mg:

- Aktīvā viela ir roksadustats. Katra apvalkotā tablete satur 150 mg roksadustata.

Citas sastāvdaļas ir:

- tabletes kodols: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze (E460), kroskarmelozes nātrija sāls (E468), povidons (E1201), magnija stearāts (E470b).
- tabletes apvalks: polivinilspirts (E1203), talks (E553b), makrogols (E1521), alūra sarkanā AC alumīnija laka (E129), titāna dioksīds (E171), lecitīns (sojas) (E322).

Skatīt 2. punktu “Evrenzo satur laktozi, sojas lecitīnu un alūra sarkanā AC alumīnija laku”.

Evrenzo ārējais izskats un iepakojums

Evrenzo 20 mg ir sarkanas, ovālas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “20” vienā pusē.

Evrenzo 50 mg ir sarkanas, ovālas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “50” vienā pusē.

Evrenzo 70 mg ir sarkanas, apaļas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “70” vienā pusē.

Evrenzo 100 mg ir sarkanas, ovālas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “100” vienā pusē.

Evrenzo 150 mg ir sarkanas, mandeļveida apvalkotās tabletes ar iespaidumu “150” vienā pusē.

Evrenzo ir pieejamas PVH/alumīnija perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā, kas atrodas iepakojumos ar 12 x 1 apvalkotajām tabletēm (tabletes) un 36 x 1 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nīderlande

Ražotājs

Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2

7942 JG Meppel

Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

България

Астелас Фарма ЕООД

Тел.: +359 2 862 53 72

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.

Tel.: +370 37 408 681

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 401 500

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf.: +45 43 430355

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel.: +49 (0)89 454401

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: +34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: +33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: +385 1670 0102

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: +353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: +39 (0)2 921381

Κύπρος

Novagem Ltd
Τηλ: +357 22 483858

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel.: +371 67 619365

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1 577 8200

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 356 22588600

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: +31 (0)71 5455745

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: +48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

S.C. Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386 14011400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB
Tel: +46 (0)40-650 15 00

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.